



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİ TANI ALMIŞ TİP 2 DİYABETİK BİREYLERDE PERİRENAL VE PARARENAL YAĞ KALINLIĞININ SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE MYOKARDİYAL FONKSİYONLAR İLE İLİŞKİSİ

Dr. Işıl İŞEL

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2023





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİ TANI ALMIŞ TİP 2 DİYABETİK BİREYLERDE PERİRENAL VE PARARENAL YAĞ KALINLIĞININ SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE MYOKARDİYAL FONKSİYONLAR İLE İLİŞKİSİ

Dr. Işıl İŞEL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Turgut KARABAĞ

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca; bilgisi, deneyimi ve sevgisi ile daima yanımda olan ve bana yol gösteren sevgili hocam Uzm. Dr. Fettah SAMETOĞLU'na,

Rehberliği, yapıcı önerileri ve desteği ile tezimin ortaya çıkmasına olanak veren, uzmanlık eğitimimde büyük katkısı olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Turgut KARABAĞ'a,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim değerli hocalarım 1. Dahiliye eğitim görevlisi Doç. Dr. Feray AKBAŞ'a, 2. Dahiliye eğitim görevlisi Uzm. Dr. Hayri POLAT'a, 3. Dahiliye Eğitim görevlisi Doç. Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPAŞA'ya, 4. Dahiliye Eğitim görevlisi Doç. Dr. Hanife USTA ATMACA'ya

Tez sürecim boyunca benden desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Mehmet KARAGÜLLE'ye,

Birlikte çalışma şansına eriştiğim Dr. Enes ÖZSOY, Dr. Sena HEKİMOĞLU, Dr. Veysel Bilgehan BEZİRHAN, Dr. Doğan Can ÇELİK, Dr. Feyza YAYLACI, Dr. Ahmet TEKATLI, Dr. Furkan DEREBAŞI, Dr Beyza KAL KOLİK, Dr. Hilal Feyza SÜNGÜRLÜ, Dr Seda CEBERUT ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık yıllarımda beraber yol aldığım eşkıdemlerim Dr. Damla AÇIKEL, Dr. Neval EROL, Dr. Meryem EKŞİ, Dr. Cuvan BİLEK'e,

Tez sürecimdeki destekleri için canım arkadaşım Uzm.Dr. Gizem Pınar SUN ve Op. Dr. İklil ERYILMAZ'a,

Tez sürecimde daima yanımda olan Dr. Fırat YETİŞ'e ve en büyük destekçilerim olan biricik aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Işıl İŞEL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR……..…. i

İÇİNDEKİLER…….. ii

SİMGE VE KISALTMALAR……. iv

TABLO LİSTESİ……..... vii

ŞEKİL LİSTESİ……..… viii

ÖZET……..ix

ABSTRACT…….. x

1. GİRİŞ ve AMAÇ…… 1

2. GENEL BİLGİLER……... 2

2.1. Diyabetes Mellitus……..... 2

2.1.1. Tanım ve Tarihçe…….…….. 2

2.1.2. Epidemiyoloji……..... 3

2.1.3. Semptomları ve Tanı Kriterleri …….……4

2.1.4. Sınıflandırma …….…... 5

2.1.5. Tip 2 Diyabetes Mellitus ..…….……7

2.1.6.Tip 2 Diyabet Risk Faktörleri …….…. 7

2.1.7 Tip 2 Diyabet Patofizyolojisi..……..….. 9

2.1.8 Diyabetin Komplikasyonlar…...……..…. 10

2.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları……...……...…. 11

2.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar……..…...…. 11

2.2.1.1. Nefropati …….…….12

2.2.1.2. Retinopati……. 12

2.2.1.3. Nöropati……... 13

2.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar……..13

2.2.2.1. Periferik Arter Hastalığı …….. 13

2.2.2.2. Serebrovasküler Hastalık……. 14

2.2.2.3. Kardiyovasküler Hastalık……. 14

2.3. Ateroskleroz……16

2.3.1. Diyabetik Hastalarda Ateroskleroz……... 18

2.3.2. Ateroskleroz ve Karotis İntima Media Kalınlığı…….. 20

2.4. Diyabetik Hastalarda Ekokardiyografi…… 21

2.5. Perirenal ve Pararenal Yağ ……..... 22

3. GEREÇ ve YÖNTEM……..……... 25

3. 1. Hasta Popülasyonu…….. 25

3.2. Biyokimyasal İnceleme ……..…….…….. 25

3. 3. Ekokardiyografik İnceleme…….…….…….… 26

3. 4. Ultrasonografik İnceleme……..…. 26

3. 5. İstatiksel Analiz ……..…… 27

4. BULGULAR…….…… 28

5. TARTIŞMA……..…….....…..... 42

6. SONUÇ…….…… 48

7. KAYNAKLAR…….....49

8.ÖZGEÇMİŞ……..…… 59

SİMGE VE KISALTMALAR

ACCORD: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ACE-İ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

AD: Arka Duvar Kalınlığı

ADA: American Diabetes Assosiation

ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Diamicron Controlled Evaluation

AHA: American Heart Assosiation

ALT: Alanin Transaminaz

APG: Açlık plazma glukozu

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokörü

ARIC: The Atherosclerosis Risk in Communities Study

ASKVH: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

AST: Aspartat Transaminaz

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

CRP: C-Reaktif Protein

DBH: Diyabetik Böbrek Hastalığı

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EDZ: E dalgası deselerasyon zamanı

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

ET: Ejeksiyon Zamanı

FFA: Serbest Yağ Asidi

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GLP: Glukogan Benzeri Peptid

HbA1c: Glikolize Hemoglobin

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance

HT: Hipertansiyon

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IMT: İntima Media Kalınlığı

IL: İnterlökin

IVRT: izovolumetrik relaksasyon zamanı

IVS: İnterventiküler Septum

İKH: İskemik Kalp Hastalığı

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KB: Kan Basıncı

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

KY: Kalp Yetmezliği

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

MI: Myokard İnfarktüsü

NGSP: National Glycolohemoglobin Standardization Program

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PG: Plazma Glukozu

PKOS: Polikistik Over Sendromu

RAAS: Renin- Anjiyotensin- Aldosteron Sistemi

SGLT: Sodyum-Glukoz Ko-Transporter

SVDSÇ: Sol Ventikül Diyastol Sonu Çapı

SVH: Serebrovasküler Hastalık

SVSSÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı

TAPSE: Triküspit Düzlem Anüler Sistolik Hareketi

TNF: Tümör Nekrotizan Faktör

TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması

VADT: Veteran Affairs Diabetes Trial

VCAM: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

UKPDS: The UK Prospective Diabetes Study

YK: Yağ Kalınlığı

YRG: Yüksek Risk Grubu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diyabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri……... 5

Tablo 2: Diyabetes Mellitus sınıflandırması……..… 6

Tablo 3: Ateroskleroz gelişim evreleri ve patogenezi……...……18

Tablo 4: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında demografik ve antropometrik değerlerin kıyaslanması…….…. 28

Tablo 5: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında laboratuvar değerlerinin kıyaslanması……....….. 29

Tablo 6: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında perirenal ve pararenal yağ, karotis intima media, aort ön duvar ve epikardiyal yağ kalınlıklarının kıyaslanması……..……. 31

Tablo 7: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında konvansiyonel eko parametrelerinin kıyaslanması ……..….. 34

Tablo 8: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında doku doppler değerlerinin kıyaslanması……..…..... 35

Tablo 9: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında diyastolik fonksiyonların kıyaslanması……..…. 35

Tablo 10: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında myokard performans indeksi, ejeksiyon fraksiyonu ve sağ ventrikül parametreleri kıyaslanması……..… 36

Tablo 11: Perirenal ve pararenal, karotis intima media, epikardiyal yağ kalınlıkları ile glisemik parametrelerin korelasyonlarının değerlendirilmesi…….…..…. 37

Tablo 12: Ortalama perirenal ve pararenal yağ kalınlığı ile sistolik ve diyastolik ventrikül fonksiyon parametrelerinin korelasyonu…….... 39

Tablo 13: Ortalama perirenal ve pararenal yağ kalınlığı ile çeşitli değişkenlerin korelasyonlarının değerlendirilmesi……..... 40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında karotis intima media kalınlığı ölçümlerinin dağılımı……..…….. 32

Şekil 2: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında HbA1c değerinin dağılımı……..…… 32

Şekil 3: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında sağ pararenal yağ kalınlığı ölçümlerinin dağılımı……...……. 33

Şekil 4: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol gruplarının sol perirenal yağ kalınlığı ölçümlerinin dağılımı……...….. 33

Şekil 5: Sağ perirenal yağ kalınlığı ile karotis intima media kalınlığı arasındaki korelasyon …….…….... 41

ÖZET

Giriş ve Amaç: Geçmiş çalışmalar, perirenal ve pararenal yağ kalınlığının kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada, yeni tanı almış tip 2 diyabetik hastalarda tanı anında ölçülen perirenal ve pararenal yağ kalınlığının, subklinik ateroskleroz ve miyokardiyal fonksiyonlar ile ilişkili olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup, 06.04.2022- 06.04.2023 tarihi aralığında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniği'ne başvuran, belirlenmiş dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun 18 yaş üzeri, yeni tanı almış 108 tip 2 diyabet hasta (49 kadın, 59 erkek, yaş ortalaması 49.8 ± 9.7 yıl), 49 diyabetik olmayan (34 kadın, 15 erkek, yaş ortalaması 48 ± 7.5 yıl) toplam 157 kişi dahil edildi. Her iki grubun başvurularında kilo, boy, vücut kitle indeksi, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçümleri ile 8 saat açlık sonrası glisemik parametreleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili, hemogram, crp, spot idrarda mikroalbümin düzeyleri kaydedildi. Subklinik ateroskleroz ve miyokardiyal fonksiyonlar transtorasik ekokardiyografi ve doku Doppler yöntemi ile değerlendirildi. Perirenal ve pararenal yağ kalınlıkları batın ultrasonografiyle ölçüldü.

Bulgular: Periranal ve pararenal yağ kalınlığı, yeni tanı almış tip 2 diyabetik bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Ortalama perirenal ve pararenal yağ kalınığı ile karotis intima media kalınlığı ve epikardiyal yağ kalınlığı ölçümlerinin arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Perirenal ve pararenal yağ kalınlığı ile diyastolik fonksiyonların korelasyon analizinde, ortalama perirenal ve pararenal yağ kalınlığıyla mitral E dalgası ve E/A ölçümleri arasında istatiksel olarak anlamlı düzeyde negatif, mitral A dalgası, mitral EDZ, E/e' septal ve E/e' lateral arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: Yeni tanı almış tip 2 diyabetik hastalarda tanı anında ölçülen perirenal ve pararenal yağ dokusu kalınlıklarının subklinik ateroskleroz ve miyokardiyal tutulum ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, diyabet, diyastolik disfonksiyon, perirenal ve pararenal yağ kalınlığı

ABSTRACT

Aim: Perirenal and pararenal fat thickness has been found to be associated with the development of cardiovascular disease in previous studies. This study aims to determine whether the perirenal and pararenal fat thickness measured at the time of diagnosis is related to subclinical atherosclerosis and myocardial functions in newly diagnosed type 2 diabetic patients.

Materials and Methods: 157 subjects were included in this study and 108 of these were newly diagnosed diabetic patients (49 women, 59 men, mean age 49.8 ±9.7 years), while the control group consisted of 49 non diabetic people (34 women, 15 men, mean age 48 ± 7.5 years). The subjects were chosen according to the inclusion and exclusion criteria among those that applied to the Internal Medicine outpatient clinics of Istanbul Training and Research Hospital between 06.04.2022 and 06.04.2023 and given consent for the study. Height, weight, body mass index, waist circumference, systolic and diastolic blood pressures of the patients were measured. In both groups, after 8 hours of fasting, glycemic parameters, kidney and liver function tests, lipid profile, hemogram, crp, microalbumin levels in spot urine were recorded. Subclinical atherosclerosis and myocardial functions of the patients were evaluated with echocardiography and tissue Doppler. Simultaneously, perirenal and pararenal fat thickness was measerud with abdominal ultrasound.

Results: Perirenal and pararenal fat thickness was significantly higher in individuals with newly diagnosed type 2 diabetes compared to the control group. Statistically significant positive correlation was found between the mean perirenal and pararenal fat thickness and carotid intima media thickness and epicardial fat thickness measurements. In the correlation analysis of perirenal and pararenal fat thickness and diastolic functions, there is a statistically significant negative correlation between the mean periarenal and pararenal fat thickness and mitral E wave and E/A measurements and positive correlation between the mean perirenal and pararenal fat thickness and the mitral A wave, mitral EDZ, E/e' septal and E/e' lateral.

Conclusion: According to study results, we think that the perirenal and pararenal fat thickness measured at the time of diagnosis in newly diagnosed type 2 diabetic patients

may predict subclinical atherosclerosis and may be associated with parameters indicating the risk of diastolic dysfunctions.

Keywords: Atherosclerosis, diabetes, diastolic dysfunction, perirenal and pararenal fat thickness

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunda bozukluk ya da insülin etkisinde yetersizliğe bağlı gelişen kronik hiperglisemi ile kendini gösteren metabolizma bozukluğudur (1). DM dünya çapında yaygınlığı hızla artan bir sağlık sorunudur. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) istatistiklerine göre dünyada yaklaşık 540 milyon kişi diyabet ile yaşamakta ve 2045'te bu sayının 790 milyona yükselmesi beklenmektedir (2). Diyabetli hastaların %90'ından fazlasını tip 2 DM oluşturur. Tip 2 DM, hastalar ve hasta yakınları için ağır psikolojik ve fiziksel sıkıntılara sebep olan, sağlık sistemine büyük yük getiren mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açar (3). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH) diyabetik hastalarda mortalie ve morbiditenin önde gelen nedenidir. Tip 2 diyabetik hastalarda ASKVH ge lişme ihtimali diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat daha fazladır (4).

Tip 2 diyabetik hastalarda ultrasonografi ile ölçülen perirenal yağ kalınlığının ateroskleroz riskini belirlemede parametre olabileceğini öngören çalışmalar bulunmaktadır (5). Başka uluslararası çalışmalarda fazla kilolu ve obez bireylerde perirenal ve pararenal yağ doku kalınlıklarının ultrasonografik ölçümlerinin hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili risk faktörleriyle yakın ilişkili olabileceği gösterilmiştir (6). Tip 2 diyabetik bireylerde tanı anında bakılan viseral ve abdominal yağ dokusu kalınlıkları ile çeşitli kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi gösterilmiş olsa da, bildiğimiz kadarı ile perirenal ve pararenal yağ doku kalınlıkları ile karotis intima media kalınlıkları ve myokardiyal fonksiyonları karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Yeni tanı anında kardiyovasküler hastalık gelişim riski yüksek olan diyabetik hastaları saptamak için kolay ulaşılabilir ve güvenilir bir belirteç tanımlamak büyük klinik öneme sahiptir. Çalışmamızdaki temel amaç; yeni tanı almış tip 2 diyabetik hastalarda perirenal ve pararenal yağ doku kalınlıkları ile karotis intima media kalınlıkları ve miyokardiyal fonksiyonlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİABETES MELLİTUS

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Diyabetes mellitus, uzun süreli kan şekeri yüksekliği ile kendini gösteren sebebi bozulmuş insülin salınımı ve/veya bozulmuş insülin etkisi olan kronik bir hastalıktır. İnsülin, pankreasta üretilir ve kan dolaşımındaki glukozun hücrelerin içine girerek depolanmasını, protein ve yağ metabolizması için gerekli olan enerjiye dönüştürülmesini sağlar. İnsülin eksikliği veya etkisizliği kan şekeri seviyelerinde yüksekliğe neden olur (2). Kronik hiperglisemi sonucunda diyabetli hastalar nefropati, nöropati, retinopati gibi mikrovasküler ve kardiyovasküler hastalık (KVH), periferik arteriyel hastalık (PAH), serebrovasküler hastalık (SVH) gibi makrovasküler komplikasyonlar açısından artmış risk altındadır (1).

Diyabetes mellitus klinik bulgularına benzer ilk yazmalar milattan önce 1550 yılında Mısır'da bulunmuştur. Diyabet sözcüğü ilk olarak Kapadokya'da Aeretus tarafından kullanılmıştır. Thomas Willis, 1675 yılında tatlı anlamındaki "mellis" sözcüğünü, bu hastaların idrarlarının şekerli olduğunu belirtmek için "mellitus" şeklinde eklemiştir. Dobson, 1776 yılında idrarın tatlı olmasının diyabet hastalarının kanlarındaki veya idrarlarındaki aşırı şeker yüzünden oluştuğunu kanıtlamıştır. Claude Bernard, 1857 yılında karaciğerin glikojen salgıladığını keşfetti. Pankreasın diyabet patogenezindeki rolü, 1889'da Mering ve Minkowski tarafından bulunmuştur. Jean De Meyer, varlığı o zamanlar varsayımsal olan glukoz düşürücü hormonu 1909 yılında insülin olarak adlandırdı. İnsülinin 1923'te izole edilip diyabet tedavisi için kullanımının keşfi ile 20. yüzyılın en önemli insani ve bilimsel dönüm noktalarından biri meydana geldi ve Banting ve Macleod, Noble ödülünü aldılar. İlk oral hipoglisemik ilaçlar ise 1955'te kullanıma girmiştir (7).

2.1.2 Epidemiyoloji

Diyabetes mellitusun küresel yaygınlığı ciddi boyutlara ulaşmış olup, 1980 yılında diyabet tanısı alan kişi sayısı 108 milyon iken 2014'te bu sayı 422 milyona yükselmiştir. DM prevalansı yaşla birlikte artar ve en yüksek diyabet prevalansı (%24.0) 75-79 yaşları arasında gözlenir. DM yaygınlığı erkeklerde kadınlara göre daha fazladır. DM prevalansı yüksek gelirli ülkelere göre, düşük ve orta gelirli ülkelerde daha hızlı yükselmektedir (2). İstatiksel veriler, 2013 yılında yaklaşık 5 milyon kişinin ölümü ile sonuçlanan 382 milyon (%8.3) DM tanılı insan olduğunu belirtmektedir (8). IDF verilerine göre tahmini küresel diyabet prevelansı 2019 yılında %9.3 (463 milyon kişi) olup, bu sayının 2030'a kadar %10.2'ye (578 milyon) ve 2045'e kadar %10.9'a (700 milyon) ulaşacağı düşünülmektedir (2).

Dünya'da olduğu gibi Türkiye'de de diyabet prevalansı artmakta ve ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (9). Diyabetin epidemiyolojik sonuçlarının saptanması amacıyla 1997-1998 yılları arasında Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP)-1 yapılmış olup, diyabet prevalansının %7.2 olduğu gösterilmiştir. Kadınlarda ve kentte yaşayanlarda diyabet sıklığı bu çalışmaya göre daha yüksek olup, vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel kalça oranının diyabet sıklığının artışıyla korele olduğu gösterilmiştir (10).

Ülkemizde 2020'de yapılan bir çalışmaya göre diyabetik hastaların %98'inde en az bir ek hastalık olup, DM ile en sık birliktelik gösteren hastalıklar hipertansiyon (HT) (%84.9) ve hiperlipidemidir (%65.9). Bunları obezite, nefropati, koroner kalp hastalığı (KKH), retinopati ve SVH izlemektedir. Yaş, diyabet süresi ve insülin kullanımının komorbiditeler ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır (9).

2.1.3. Semptomları ve Tanı Kriterleri

Diyabetin kronik ilerlemesi nedeniyle hastalığın geç fark edilmesi ve buna bağlı olarak hipergliseminin yarattığı hasarın semptomlar başlamadan yıllar önce ortaya çıkması istenmeyen bir durumdur. Diyabetin klasik semptomları olan poliüri, polidipsi, polifaji hızlı ve şiddetli gelişen hiperglisemi ile kendini gösteren tip 1 diyabetle birlikte çok yüksek hiperglisemi seviyeleri ile giden tip 2 diyabette sık gözlemlenmektedir. Açıklanamayan kilo kaybı, tip 1 diyabet ve geç fark edilen tip 2 diyabetik kişilerde karşımıza çıkabilir. Yorgunluk, vücut ağrısı, tekrarlayan enfeksiyonlar, depresif ruh hali de hastalığın diğer yaygın semptomlarıdır (11).

Diyabet tanı kriterleri Tablo-1'de gösterilmiş olup açlık plazma glukozu (APG), 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında bakılan 2. saat plazma glukozu (PG) ve glikolize hemoglobin (HbA1c) tanı için eşit derecede uygundur ve aynı testler prediyabetik hastaları saptamak için de kullanılabilir. Rastgele yapılan ölçümde plazma glukozunun 200 mg/dl ve üzerinde çıkmasına belirgin diyabet semptomlarının eşlik ettiği durumlar dışında, tanıyı doğrulamak için tercihen aynı test numunesinden alınan iki anormal sonuç gerekir. Aynı testin tekrarlanması sonrasında iki değerin de eşik değer üzerinde olması diyabet tanısı koyduruken, eğer test sonuçları birbirini desteklemeyen iki farklı test yapılmışsa sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı, sonuç yine diyagnostik düzeylerde saptanırsa diyabet tanısı konulmalıdır (12).

Tanı kriterleri için venöz plazmada glukoz ölçümü baz alınmaktadır. 75 gr OGTT, günde en az 150 gr karbonhidrat içeren 3 günlük diyet ve en az 8 saat yiyecek, alkol, nikotin almama sonrası 250-300 ml su içinde 75 gr glukozun 5 dakikada içirilmesi takiben 0. ve 2. saatlerde kan PG ölçülerek yapılır (13). OGTT'nin en az 8 saat açlık sonrası bakılan APG' ye göre duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olmasına rağmen APG'nin uygulama kolaylığı ve ucuz olması nedeniyle klinik pratikte kullanımı daha sıktır (14).

Glikolize hemoglobin, 2010 yılından itibaren DM tanı kriteri olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yanlış tanıyı engellemek için HbA1c testi, "National Glycolohemoglobin Standardization Program" (NGSP) tarafından onaylanmış ve "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT) testine göre standardize edilmiş bir yöntem kullanılarak yapılmalıdır. Hemoglobinopatiler ya da eritrosit yaşam

döngüsünü hızlandıran gebelik, hemodiyaliz, yakın zamanda kan kaybı, transfüzyon, eritropoetin tedavisi gibi durumlarda HbA1c yerine PG ile tanı konulmalıdır. HbA1c ≥ %6.5 olması diyabet tanısı için yüksek özgüllüğe, HbA1c < %5.7 saptanması ise tanının dışlanması için yüksek duyarlılığa sahiptir. HbA1c'ye göre Yüksek Risk Grubu (YRG) kategorisinde tanımlanmış grubun metabolik risk profili, Kombine bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) saptanmış grubun risk profiline yakın ölçüde bozulmuştur. Bu sonuç dikkate alındığında, testin tanı amaçlı kullanımı, komplikasyonlara daha yatkın kişileri belirleme ve tedavi etme, ayrıca komplikasyonların önleme veya geciktirme açısından da yarar sağlayacaktır (12, 14, 15).

Tablo 1. Diyabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (14).

	DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	YRG
APG (>8 saat açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2. Saat PG (75 g oral glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Semptomlar	-	-	-	-
Glikolize hemoglobin (HbA1c) **	≥ %6.5 (≥48mmol/mol)	-	-	-	%5.7 – 6.4 (39-46 mmol/mol)

** Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya hekzokinaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür.*

***Standardize metodlarla ölçülmelidir.*

YRG: Yüksek risk grubu

''DM'' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken

'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.

2.1.4. Sınıflandırma

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabetes mellitus) primer, diğerleri (spesifik diyabet tipleri) ise, sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir. Diyabet sınıflandırılması tablo 2'de sunulmuştur (14).

Tablo 2: Diyabetes Mellitus sınıflandırması (14)

<table>
<tr><td colspan="4">I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan B-hücre yıkımı vardır)</td></tr>
<tr><td colspan="4">A.İmmun aracılıklı B.İdiyopatik</td></tr>
<tr><td colspan="4">II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)</td></tr>
<tr><td colspan="4">III. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)</td></tr>
<tr><td colspan="4">IV. Diğer spesifik diyabet tipleri</td></tr>
<tr><td>β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)
7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)
13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)
2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
9. Kromozom, CEL (MODY8)
7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
11. Kromozom, INS (MODY10)
8. Kromozom, BLK (MODY11)
Mitokondriyal DNA
11. Kromozom, Neonatal DM (Kir 6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)
Diğerleri</td><td>İlaç veya kimyasal ajanlar
Atipik anti-psikotikler
Anti viral ilaçlar
B-adrenerjik agonistler
Diazoksid
Fenitoin
Glukokortikoidler
İnterferon alfa
Nikotinik asit
Pentamidin
Proteaz inhibitörleri
Tiyazid grubu diüretikler
Tiroid hormonu
Vacor
Statinler
Diğerleri
(Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)</td><td>Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
•Alström sendromu
•Down sendromu
•Friedreich tipi ataksi
•Huntington korea
•Klinefelter sendromu
•Laurence-Moon-Biedl sendromu
•Miyotonik distrofi
•Porfiria
•Prader-Willi sendromu
•Turner sendromu
•Wolfram sendromu
•Diğerleri</td><td>Endokrinopatiler
• Akromegali
• Aldosteronoma
• Cushing sendromu
• Feokromositoma
• Glukagonoma
• Hipertiroidi
• Somatostatinoma
• Diğerleri</td></tr>
<tr><td>İnsülinin etkisindeki genetik defektler
Leprechaunism
Lipoatrofik diyabet
Rabson-Mendenhall sendromu
Tip A insülin direnci
Diğerleri</td><td>İmmun aracılıklı nadir diyabet formları- Anti insülin-reseptör antikorları
• “Stiff-man” sendromu
• Diğerleri</td><td>Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
• Fibrokalkulöz pankreatopati
• Hemokromatoz
• Kistik fibroz
• Neoplazi
• Pankreatit
• Travma/pankreatektomi
• Diğerleri</td><td>İnfeksiyonlar
• Konjenital rubella
• Sitomegalovirus
• Koksaki B
• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)</td></tr>
<tr><td colspan="4">MODY: Maturity Onset Diabetes of Young</td></tr>
</table>

2.1.5. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Hızla artan prevalansı ile önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan tip 2 diyabet değişken derecelerde insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve aşırı hepatik glukoz üretimi ile karakterize hiperglisemi ve bozulmuş lipid metabolizması ile seyreden bir metabolik hastalıktır (16). DM vakalarının %90'ından fazlasını Tip 2 DM oluşturur. Tip 2 diyabetli hastalar çoğunlukla karın bölgesinde dağılan daha yüksek vücut yağ yüzdesine sahip olmaktadır ve bu durum insülin rezistansını desteklemektedir. Obezite, sedanter yaşam tarzı, yüksek kalorili diyet ve nüfusun yaşlanmasındaki artış tip 2 DM insidansını ve prevalansını dört katına çıkaran itici güçleri oluşturmaktadır (17). Hiperglisemi kademeli olarak geliştiği için ciddi hipergliseminin sebep olduğu klasik diyabet semptomlarının fark edilmesi zaman alır. Bundan dolayı tip 2 diyabetik hastalarda teşhis yıllarca gecikebilir ve tanı almamış diyabetik bireylerde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riski yüksektir (12).

2.1.6.Tip 2 Diyabet Risk Faktörleri

Tip 2 diyabet risk faktörleri birbiriyle ilişkili genetik, metabolik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu içerir. Tip 2 diyabette değiştirilemeyen risk faktörlerine (etnik köken, aile öyküsü) bağlı genetik temeli güçlü bireysel yatkınlık olmasına rağmen, epidemiyolojik çalışmalar değiştirilebilir risk faktörlerinin (obezite, sağlıksız beslenme, sedanter yaşam) önüne geçilerek diyabet gelişiminin engellenebileceğini göstermiştir (17–19).

Genellikle kilolu ve obez popülasyon etkilense de tüm yetişkinler demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Diyabet riski yüksek bireyler:

1. Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.
2. VKİ ≥25 kg/m2 olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık diyabet yönünden araştırılmaları gerekir.

- Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
- Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
- Hipertansif bireyler: Kan Basıncı (KB) ≥140/90 mmHg)
- Dislipidemikler: Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) -kolesterol <35 mg/dl veya trigliserid ≥250 mg/ dl
- Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
- İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
- Düşük doğum tartılı doğan kişiler
- Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
- Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
- Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar
- Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar

3. Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya YRG) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır.
4. Daha önce GDM tanısı almış kadınlarda üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır (14).

2.1.7. Tip 2 Diyabet Fizyopatolojisi

Tip 2 diyabet patofizyolojisi temel olarak insülin direnci ve ona sekonder gelişen beta hücre disfonksiyonu sonucu insülin sekresyonun azalması ile karakterizedir. Hastalığın erken evrelerinde pankreatik beta hücreleri aşırı miktarda insülin salgılayarak, insülin direncine rağmen telafi edici hiperinsülinemi olmasını sağlar. Hastalığın ilerleyen dönemlerine hedef dokularda insülin direncini yenecek kadar insülin salgılanamadığında ise hiperglisemi gelişir (20).

İnsülin direnci, periferik dokular (iskelet kası, hepatik ve adipoz doku) tarafından glukoz kullanımını bozar. Postprandiyal glukozun büyük çoğunluğu iskelet

kası tarafından kullanılır, kas dokusunda insülin direnci sonucu oluşan azalmış periferik glukoz kullanımı postprandiyal hiperglisemi ve bozulmuş glukoz toleransına yol açar. Karaciğerde insülin direnci, insülin aracılı glukoneogenezin baskılanmasında eksiklik oluşturarak karaciğerde glukagon artışına ve hepatik glukoz çıkışının artmasıyla yükselmiş APG düzeylerine neden olur. Adipoz dokuda insülin direnci ise insülin aracılı glukoz transportunda kusur, hücre içine lipid alım kapasitesinde azalma, lipoliz ve inflamasyonu baskılayamama sonucu artmış serbest yağ asitleri ve sitokinlerle ilişkilidir (21). İnsülin direnci üzerine eklenen genetik değişiklikler ve inflamatuar, metabolik/oksidatif, amiloid stres gibi toksik baskılar sonucu beta hücre yetersizliği meydana gelir. Hiperglisemi ve serbest yağ asitlerinin toksisitesi, katlanmamış apoptotik protein yanıtıyla endoplazmik retikulum stresini indükleyerek beta hücre işlev bozukluğuna ve insülin salınımında azalmaya neden olur (17).

2.1.8 Tip 2 DM' un Komplikasyonları

Diyabete bağlı komplikasyonlar birçok organ sistemini etkiler ve morbidite, mortalitenin çoğundan sorumludur. Tip 2 DM tanı öncesi klinik göstermeyen uzun bir hiperglisemi dönemine sahip olduğundan, tanı anındaki komplikasyonların çoğu hem kan şekeri yüksekliği hem de insülin direnciyle ilişkilidir. Diyabet ilişkili nöropati, nefropati, retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlar genelde hipergliseminin ikinci dekadına kadar görülmez. Oysa ki insülin direncine bağlı gelişen dislipidemi ile ilişkili koroner kalp hastalığı (KKH) hiperglisemi oluşmadan önce gelişebilir. Diyabetle ilgili komplikasyonların çoğu erken teşhis yanı sıra agresif glisemik, lipid ve kan basıncı kontrolü ile önlenebilir veya hafifletilebilir (20).

Tip 2 diyabetin komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki grupta incelenir (14):

1.Akut komplikasyonlar

•Diyabetik ketoasidoz

• Hiperosmolar non-ketotik durumu

• Laktik asidoz

• Hipoglisemi

2. Kronik komplikasyonlar

A. Mikrovasküler komplikasyonlar

• Diyabetik nefropati
• Diyabetik nöropati
• Diyabetik retinopati

B. Makrovasküler komplikasyonlar
• Koroner arter hastalığı (KAH)
• Periferik damar hastalığı
• Serebrovasküler hastalık

C. Diğer kronik komplikasyonlar
• Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)
• Genitoüriner (üropati, cinsel işlev bozukluğu
• Dermatolojik
• Enfeksiyöz
• Katarakt
• Glokom

2.2. DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Diyabetin kronik komplikasyonları kabaca küçük damarları etkileyen mikrovasküler komplikasyonlar ile erken ölümlerin çoğundan sorumlu olan aterotrombotik makrovasküler komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır (22). Diyabetli hastalarda azalan sağ kalım süresinin ana nedeni ateroskleroz iken, son dönem böbrek hastalığı ve körlüğe en fazla katkıda bulunan sebepler sırasıyla nefropati ve retinopatidir (23). Gelişmiş ülkelerde diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonların görülme riski diyabeti olmayanlara göre 10-20 kat, makrovasküler komplikasyonların görülme riski ise diyabet tanısı almamışlara göre 2-4 kat daha fazladır (24).

2.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Tip 2 DM'li hastaların yaklaşık %25'inde nefropati ve retinopati, yaklaşık %50'sinde ise diyabetik nöropati görülmektedir. Kontrolsüz kan şekeri, kan basıncı, lipid profili ve diyabet süresi bu komplikasyonların gelişimi için ortak risk faktörleridir (25).

2.2.2.1. Nefropati (Diyabetik Böbrek Hastalığı):

Diyabetik nefropati olarak da bilinen diyabetik böbrek hastalığı (DBH), son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli sebeplerinden biridir. Renal hemodinamik değişiklikler, oksidatif stres, inflamasyon, hipoksi ve aşırı aktif renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve renal fibrozis DBH'nın patogenezinde yer almaktadır. Mezangiyal genişleme, glomerüler ve tübüler bazal membran kalınlaşması ve glomerüler skleroz DBH'daki başlıca renal yapısal değişikliklerdir (26). Diyabetin başlangıcından 5 sene sonra gelişen diffüz mezangiyal genişleme, mikroskobiyle gözlemlenebilen en erken değişikliktir ve nefropati ilerledikçe hastaların %25'inde Kimmelstiel-Wilson nodülleri görülür ve nodüler diyabetik glomerülosklerozu olan hastalarda böbrek hasarı daha şiddetli olup kötü prognozu gösterir (27).

Diyabetik nefropati kliniği; albüminüri, renal fonksiyonlarda ilerleyici bozukluk, hipertansiyon ve artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile karakterizedir. Genelde DBH başlangıcında idrarda albümin atılımı ılımlı (30-300 mg/g kreatinin) düzeydedir ve Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) daha sonra düşmeye başlar. Diyabetik nefropatinin ilk bulgusu albüminüri olmasına rağmen, ilk belirtisi geç dönemde ortaya çıkan periferik ödemdir (28).

"American Diabetes Assosiation" (ADA) verilerine göre tip 2 DM hastalarında en az yılda bir kez idrarda albümin atılımına bakılması gerekir. Diyabet hastalarının bir kısmında idrarda albümin atılımı normal olmasına rağmen GFR azalmıştır. Bundan dolayı tüm diyabet hastalarında albuminüri varlığına bakılmaksızın kreatinin ve yılda en az bir kez GFR düzeyine bakılmalıdır (29).

Diyabetik nefropatiden korunmada ve tedavide, glisemi ve kan basıncı kontrolü önerilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-İ) veya anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) kullanılması, kan basıncı normal ve mikroalbuminürisi olmayan hastada primer korunma için önerilmez. Albümin/kreatinin oranı ≥300 mg/g ise ACE-İ veya ARB verilmelidir (30).

2.2.1.2. Retinopati:

Diyabetik retinopati, erişkinde görme kaybının en yaygın nedenidir. Zayıf glisemik kontrol, hipertansiyon, dislipidemi, nefropati, erkek cinsiyet ve obezite diyabetik retinopati gelişimi ile ilişkilidir. Retinopati başlangıçta asemptomatik olup

tesadüfen göz dibi muayenesinde saptanabilir. Fundus muayenesinde diyabetik retinopatide mikroanevrizmalar, sert eksüdalar, maküler ödem ve neovaskülerizasyon tipik özellikler arasındadır (31).

2.2.1.3. Nöropati:

Diyabetik nöropati, genelde duyusal ve otonomik aksonlarda daha az sıklıkta da motor aksonlarda tutulum yapan periferik sinir sisteminin nörodejeneratif bozukluğudur. Diyabetik nöropatinin en sık görülen şekli alt ekstremitelerde distal olarak başlayan, ellerin de etkilendiği ağrının da eşlik ettiği duyusal fonksiyon kaybı olan distal simetrik polinöropatidir. Diyabetik nöropatinin semptomları uyuşma, karıncalanma, ağrı, halsizlik, dengesizlik olup klinik bulguları, 'çorap ve eldiven' dağılımında iğne batma, sıcaklık veya soğukluk hissi, titreşim ve propriyosepsiyon kaybıdır. Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin bozukluğundan kaynaklanan diyabetik otonom nöropati; Ortostatik taşikardi veya bradikardi, egzersiz intoleransının eşlik ettiği zayıflık, baş dönmesi, senkop ilişkili kardiyak otonomik nöropati veya bulantı, şişkinlik, iştahsızlıkla birlikte erken doyma, yemek sonrası kusma, katı gıdalar için disfaji, reflüye sekonder mide ekşimesi şeklinde kendini gösteren gastroparezi şeklinde karşımıza çıkabilir. Ürogenital otonomik nöropatili hasta cinsel işlev bozukluğu, idrar retansiyonu, idrar kaçırma şikayetleriyle gelebilir. Sudomotor otonomik disfonksiyon, tatlı terleme ile kuru cilt ile kendini gösterir (32). Diyabetin süresi ve HbA1c seviyesi diyabetik nöropati için major risk faktörleridir (33). Tanı anından itibaren tüm tip 2 diyabetli ve tanıdan 5 yıl sonra tüm tip 1 diyabetli hastalar yılda en bir kez distal simetrik polinöropati açısından taranmalıdır (34).Glisemik kontrol, yaşam tarzı değişiklikleri ve nöropatik ağrı tedavisi diyabetik nöropati yönetimindeki mevcut yaklaşımlardır (32).

2.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

2.2.2.1. Periferik arter hastalığı:

Periferik arter hastalığı, alt ekstremitelerin aterosklerotik tıkayıcı hastalığı olup en sık semptomu hareket ile artan istirahatte azalan baldırlarda, uyluklarda veya kalçalarda oluşan ağrıdır. PAH, özellikle diyabetli hastalarda alt ekstremite amputasyonu için önemli bir risk faktörü olup aynı zamanda kardiyovasküler, serebrovasküler ve renovasküler trombotik olaylarla da ilişkilidir. Çoğu hasta

asemptomatik olup, semptomatik hastaların %20'sinde diyabet tanısı mevcuttur. Sırasıyla diyabet ve sigara PAH için en güçlü risk faktörleridir (35). Diyabetik hastalarda PAH patogenezi kronik hiperglisemi, insülin direnci ve dislipidemi sonucu ateroskleroza duyarlı hale gelen arterler ve orta büyüklükteki arterleri etkileyen anjiyopatiye bağlıdır. Diyabetik hastalarda PAH tutulumu sıklıkla tibial ve peroneal arterlerin distal arterlerde simetrik ve çok segmentli olmaktayken, diyabetik olmayan PAH'lı hastalarda genellikle tek taraflı, proksimal arter tutulumu olur ve diyabetli olanlara göre hastalığın ilerleyişi daha yavaş, başlangıç yaşı daha geçtir. PAH yönetimde ilk basamak yaşam tarzı değişikliği olup buna cevap vermeyen hastalarda antiplatelet tedavi önerilir. Revaskülarizasyon sonrası amputasyon sıklığı, perioperatif mortalite ve genel mortalite diyabetiklerde diyabetik olmayan hastalara göre çok daha yüksektir (36).

2.2.2.2. Serebrovasküler hastalık:

Diyabet, SVH için bağımsız bir risk faktörüdür. Kötü glisemik kontrol SVH'a bağlı mortalite için önemli risk faktörü olup, "UK Prospective Diabetes Study" (UKPDS) çalışmasında HbA1c'deki her %1 artışı SVH'a bağlı ölümde 1,37 kat artış ile ilişkili saptanmıştır. İnme riski DM'li hastalarda 1,5-3 kat daha fazla olup, 55 yaş altındaki hastalarda inme riski 10 kat artmıştır. Diyabetik hastalarda iskemik inme hemorajik inmeye göre daha sık görülüp, lakuner infarktlar ve sessiz inmeler daha yaygındır. Ateroskleroz diyabette daha şiddetli olduğu için iskeminin geri dönme ihtimali daha zordur, bu nedenle geçici iskemik atak diyabetik olmayan bireylere göre daha az sıklıkta görülür. Ayrıca hiperinsülineminin neden olduğu amiloid sentezi sonucu oluşan senil plaklar ve artmış atersokleroz, diyabetik hastalarda vasküler demans sıklığında artış ile ilişkilidir. Diyabetik hastalarda inme riskini düşürmek için kan şekeri, kan basıncı ve lipid düzeyleri optimal sınırlarda tutulmalıdır (37).

2.2.2.3.Kardiyovasküler hastalık:

Kardiyovasküler hastalıklar, diyabetik hastalarda mortalitenin en sık nedeni olup, tip 1 DM'de ölümlerin %44'ünden ve tip 2 DM'de ölümlerin %52'sinden sorumludur (38). Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm oranı kadınlarda dört, erkeklerde iki kat artmıştır. HT, MI, KAH, konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiyopati

diyabette görülen temel kardiyovasküler hastalıklardır. KAH riski diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre 2- 4 kat daha yüksektir ve birden fazla damar tutulumu daha olasıdır. Kalp yetmezliği (KY) prognozu diyabetiklerde, diyabetik olmayan bireylere göre daha kötüdür (20). Diyabette görülen en sık KVH, kalp hastalığı KY (%14.7) olup bunu anjina ve ölümcül olmayan MI izler. MI sonrası ölüm oranları da diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre daha yüksektir (39). İnsülin direnci/hiperinsülinemi, hiperglisemi, dislipidemi, hiperkolesterolemi tip 2 DM'de temel KVH risk faktörleridir. DM varlığı, KVH için bağımsız bir risk faktörü olup HbA1c seviyesindeki her %1 artış KAH riskinde %11, KY riskinde %8 ve KY nedeniyle hastaneye yatış riskinde %36'lık bir artışla ilişkilidir (40).

Avrupa Kardiyoloji Derneği, diyabetin KVH için önemli bir risk faktörü olduğunu göz önünde bulundurarak, diyabetli hastaları KVH açıdan üç risk kategorisine ayırır:

1.Çok yüksek riskli (10 yıllık KVH ölüm riski > %10): ASKVH, hedef organ hasarı (özellikle nefropati ve retinopati), üç veya daha fazla kardiyovasküler risk faktörü (yaş, hipertansiyon, dislipidemi, sigara, obezite), 20 yıldan uzun süreli Tip 1 diyabeti olan hastalar

2.Yüksek riskli (10 yıllık KVH ölüm riski % 5-10): DM süresi ≥10 yıl olan ve hedef organ hasarı artı başka herhangi bir ek risk faktörü olmayan hastalar

3.Orta riskli (10 yıllık KVH ölüm riski % 1-5): DM süresi <10 yıl olan, diğer risk faktörleri olmayan genç hastalar (Tip 1 DM <35 yaş veya Tip 2 DM <50 yaş) (41).

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıklardan korunma önerileri aşağıdaki gibidir (14):

1. Yaşam tarzı değişimi (sağlıklı beslenme, fiziksel aktivite, sigara bırakma, kilo kontrolü)

2. Glisemik kontrol: Hedef HbA1c'yi 7'nin altında tutmaktır. "Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes" (ACCORD), "Acition in Diabetes and Vascular Diesase: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation" (ADVANCE) ve "Veterans Affairs Diabetes Trial" (VADT) gibi çalışmalar, sıkı glisemik kontrolün diyabetik hastalarda makrovasküler olay riskini azaltmadığını, aksine ciddi hipoglisemi riskindeki artışa bağlı olarak makrovasküler olay ve mortalite riskini artırabileceğini ortaya koymuştur. Bundan dolayı, özellikle ileri yaşta, diyabet

süresi uzun, komorbiditeleri ve hipoglisemi riski yüksek olan tip 2 diyabetlilerde daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir. Metformin genel olarak ilk basamak tedavi olarak önerilmekle beraber sodyum-glukoz ko-transpoter (SGLT)-2 inhibitörleri ve glukagon benzeri peptid (GLP)-1 agonistleri mortalite ve kardiyovasküler olaylarda azalma ile ilişkili bulunmuştur.

3. Kan basıncı kontrolü: Çoğu hastada KB hedefi <140/90 mm/Hg olup, KVH riski yüksek olan genç hastalarda hipotansiyon riski göz önüne alınarak KB <130/80 mm/Hg hedeflenmeli, öncelikli antihipertansif seçimi tolere edilebiliyorsa ACE-İ/ARB olmalıdır.

4. Dislipidemi kontrolü: Çok yüksek riskli hastalarda hedef LDL-kolesterol <55mg /dl, yüksek riskli hastalarda hedef düşük dansiteli lipoprotein (LDL) -kolesterol <70mg /dl, orta riskli hastalarda hedef LDL-kolesterol <100 mg /dl olacak şekilde statin tedavisi önerilir.

5. Anti-agregan tedavi: Aspirinin diyabetli hastalarda özellikle gastrointestinal kanama olmak üzere majör kanama riskinde artış ile ilişkili olduğu düşünüldüğü için orta riskli hastalarda aspirin önerilmez. Yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda primer koruma amaçlı 75-150 mg aspirin verilebilir.

2.3. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, arter intima duvarında lipid birikimi sonucu oluşan yağlı çizgilerin zamanla aterom ve aterosklerotik plaklara dönüşümü ile kendini gösteren kronik arter hastalığıdır. Plakların akut rüptürü ölümcül olabilecek trombotik olayları tetikler. Etkilenen arterin yeri, arter tıkanıklığının derecesi ve hızına göre klinik şekillenir. Hastalık yıllar süren latent bir döneme sahip olup sıklıkla birden fazla vasküler yatakta tutulum vardır. Klinik belirtileri başlıca İKH, iskemik stroke ve PAH şeklinde kendini gösterir (42). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2019 yılında 17.9 milyon kişi kardiyovasküler hastalıktan ölmüştür ve bu tüm ölümlerin %32'sini oluşturmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin %85'i MI ve stroke sebebiyle gerçekleşmiştir. KVH ölümlerinin dörtte üçünden fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir (43). Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıkların ana sebebi olup sıklıkla asemptomatik olduğu için insidansını belirlemek zordur. Aterosklerozun klinik formları olan İKH dünyada ölümlerin en sık, iskemik

stroke ise 5. sıradaki sebebidir. Hiperkolesterolemi, HT, DM, sigara, yaş (erkeklerde 45 üzeri, kadınlarda 55 üzeri), erkek cinsiyet ve aile öyküsü ateroskleroz gelişiminin majör risk faktörleridir. Sedanter yaşam, obezite, ağırlıklı olarak doymuş ve trans yağ asitlerinden oluşan beslenme diğer risk faktörleri arasındadır (44).

Arter duvarı dıştan içe damarın sağlamlığından sorumlu adventisya, vasküler düz kas hücreleri ve elastin liflerden zengin media, damar lümenini kaplayan tek sıra endotel hücrelerden oluşan intima tabakasından meydana gelir. Endotel hücreleri tarafından üretilen nitrik oksit damar duvarında anti-aterojenik bir ortam sağlamak için kritik öneme sahiptir. Aterosklerotik süreç endotel disfonksiyonu ile başlar. Endotelyal hücre zedelenmesi sonucu, monosit ve T hücre infiltrasyonuna neden olan vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) -1ve p-selektin gibi hücre yüzey proteinleri artar. Oksitlenmiş LDL, hasarlı endotele nüfuz eder ve subendotelyal boşlukta birikir. Makrofajlar oksitlenmiş LDL partiküllerini yutar ve yağlı çizgiler olarak adlandırılan erken aterosklerotik lezyonların ayırt edici özelliği olan köpük hücrelere dönüşür. Lipitlerin birikmesi arter duvarında inflamatuar yanıtı tetikler. T lenfositleri ve monositler gibi immün sistem hücreleri subendotelyal boşluğa göç ederek inflamatuar mediatörleri serbest bırakır. Salınan inflamatuar sinyallere ve büyüme faktörlerine yanıt olarak, düz kas hücreleri intimaya göç eder ve çoğalır. Zamanla lipit çekirdek, büyük miktarda düz kas hücreleri, makrofajlar, köpük hücreleri, T lenfositler ve ekstra sellüler matriksten oluşan fibröz plak meydana gelir. Unstabil plaklar, geniş bir lipid çekirdeğe, yüksek oranda makrofaj, vasküler düz kas hücresi ve kollajen bakımından zayıf ince fibröz başlığa sahiptir. Unstabil plak rüptüre olduğunda ortaya çıkan trombüs, arteri kısmen veya tamamen tıkayarak MI ya da inmeye neden olabilir (45).

Ateroskleroz gelişimi ve etkileyen patogenetik faktörler Tablo-3'te gösterilmiştir (46).

Tablo 3: Ateroskleroz gelişim evreleri ve patogenezi

ATEROSKLEROZ GELİŞİM EVRESİ	ANA PATOGENETİK FAKTÖRLER	DİYABET İLİŞKİLİ PATOGENETİK FAKTÖRLER
KÖPÜK HÜCRELERİ VE YAĞLI ÇİZGİLENME	• Endotelyal disfonksiyon • Lipoprotein girişi ve modifikasyonu • Lökosit göçü • Köpük hücre oluşumu	• Hiperlipidemi • Dislipidemi • Mikrovasküler hastalık-adipokinler (IL-1, TNF-α, IL-6) • Artmış yağ asitleri ve insülin direnci • Anormal immünite • Sekonder böbrek hastalığı • Sigara
PLAK GELİŞİMİ	• İntima incelmesi • Yağlı çizgi gelişimi • Kalsifikasyon • Fibröz kapsül formasyonu • Arterin luminal daralması	• Anormal platelet aktivasyonu • Otonomik disfonksiyon, koroner arter kan akımının disregülasyonu • Artmış sempatik aktivite (obezite) • Sigara
PLAK İLERLEMESİ VE RÜPTÜRÜ	• Plak boyutunda değişimler *(Kalın plak daha stabil olup, ince plak akut koroner sendroma yol açar)*	• Anormal platelet aktivasyonu • Hipertansiyon • Sigara
IL: İnterlökin, TNF: Tümör nekroz faktör		

2.3.1. Diyabetik Hastalarda Ateroskleroz

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları ateroskleroz gelişimi ile bağlantılı olup, bunlardan KAH %55 oran ile diyabette en sık ölüm nedenini oluşturur. Framingham kalp çalışmasına göre ateroskleroz ve obstruktif KAH diyabetiklerde 2-4 kat daha fazla görülür. Diyabetiklerde KAH daha agresif seyirlidir, KY ve tekrarlayan MI gelişimi riski diyabetik olmayanlara göre daha yüksek olup, kadınlarda görülme ihtimali de erkeklere göre daha fazladır. Akut koroner sendromlar diyabette 3 kat fazla görülmekte olup, koroner arter by-pass girişimi (KABG) ve anjiyoplasti geçiren hastaların da %25'i diyabetiktir (47, 48). İKH gelişimi ve kan şekeri yüksekliği arasındaki ilişkinin diyabet tanısı için gereken eşik değerinin altında başladığı gösterilmiştir. Daha düşük açlık glukoz konsantrasyonları ile karşılaştırıldığında 6,1-

7 mmol/L arası glukoz düzeyine sahip bireylerde %17 daha yüksek İKH riski mevcuttur. HbA1c değerindeki her %1'lik artış %50 oranda artmış İKH riski ile ilişkili saptanmış olup, metaanalizlerde bu ilişkinin belli dereceye kadar geri dönüştürülebilir olduğu saptanmıştır. Bu nedenle HbA1c'yi %0.9 düşürmek koroner hastalık gelişme riskini yaklaşık %15 azaltmaktadır (42).

Diyabete eşlik eden kronik hiperglisemi, dislipidemi ve insülin direnci arterleri ateroskleroza duyarlı hale getirir. Hiperglisemi, insülin direnci ve eşlik eden serbest yağ asidi (FFA) artışı oksidatif stresi arttırır. Protein kinaz c aktivasyonu hücre içi sinyal iletimi bozarak, ileri glikasyon son ürünlerini ve ileri glikasyon son ürünlerinin reseptörlerini artırır. Transkripsiyon faktörleri olan nükleer faktör B ve aktivatör protein-1'in aktivasyonu sonucu endotel yüzeyindeki lökosit-hücre adezyon molekülleri, lenfositleri ve monositleri vasküler duvara toplayan monosit kemoatraktan proteinler ve interlökin (IL) -1 ve tümör nekroz faktör (TNF) -alfa dahil ateromda bulunan proinflamatuar mediyatörlern artışı meydana gelir. Sonuç olarak, azalan nitrik oksit ve artan endotelin-1 ve anjiyotensin II, vasküler tonusu ve vasküler düz kas hücresi büyümesini ve göçünü arttırır. Artan doku faktörü ve plazmin aktivatör inhibitörü 1 üretimi, protrombotik bir ortam yaratırken, azalmış endotel kaynaklı nitrik oksit ve prostasiklin, trombosit aktivasyonunu destekler. Ayrıca diyabetli hastalarda, Von Willebrand faktörüne bağlanmaya aracılık eden glikoprotein Ib' nin ve trombosit fibrin etkileşimine aracılık eden Glikoprotein IIb/IIIa'nın trombosit yüzeyi ekspresyonu artmıştır (49). Diyabetiklerde görülen aterosklerotik lezyonlar, aşağıdaki özellikleri ile genel aterosklerotik lezyonlardan bazı farklılıklar gösterir:

1. Erken gelişir, diffüz ve ilerleyicidir.
2. Aktif inflamasyon içerir (Yoğun T-Lenfosit ve Makrofaj, artmış TNF-alfa ve Metaloproteinaz aktivitesi).
3. Plak instabilitesi vardır.
4. Total ve subtotal oklüzyon sıktır.
5. Restenoz fazladır ve kollateral gelişimi azdır.
6. Otonom nöropati sıktır (Aritmiye bağlı ölüme yol açar, sessiz MI ve iskemi nedenidir) (48).

2.3.2. Ateroskleroz ve Karotis İntima Media Kalınlığı

Karotis intima media kalınlığı (IMT), arterlerdeki ateroskleroz yükünü belirlemek için yaygın kullanılan bir belirteçtir. Karotis IMT, B-modu karotid ultrasonla basit, non invaziv ve tekrarlanabilir şekilde karotis arterin intimal-luminal ve medial-adventisyal ara yüzlerin arasında mesafenin ölçümü ile hesaplanır ve çift çizgi dansite olarak görülür. Karotis IMT ölçümü KVH risk ve insidansı saptamada yararlı bulunmuştur (50). "American College of Cardiology Foundation/American Heart Association" (ACCF/AHA) kılavuzları, orta riskli asemptomatik bireylerde karotis IMT ölçümünün kardiyovasküler riski saptamada class IIa olarak kullanımını önermiştir (51).

Karotis IMT ölçümünde, karotis plaklarının karotise dahil olup olmayacağı ve plağın nasıl tanımlanacağı tartışmalıdır. Mannheim konsensüsü karotis IMT'nin plak olmayan bölgeden ölçülmesini önerirken, Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu plakların karotis IMT'nin parçası olarak izlenmesi gerektiğini savunur. Plak tanımı da değişkendir. Mannheim konsensusu karotis arterdeki plağı, etrafındaki karotis IMT değerinin %50'sinden fazla veya arter lümenini en az 0.5 mm daraltan veya intimal-luminal yüzeyden medial-adventisyal yüzeye olan kalınlığın >1.5 mm olan fokal oluşum, Amerika Ekokardiyografi Topluluğu ise karotis plakları karotis IMT >1.5 mm olan ve lümene taşan yapılar olarak tanımlar. Spence, karotid plakları karotis IMT >1 mm olan lokalize kalınlaşmalar olarak tanımlamıştır (50). Atherosclerosis Risk In Communities Study (ARIC) çalışmasında, 45-65 yaş arasındaki kişilerde kardiyovasküler risk faktörleri dışlandıktan sonra dahi, akut MI geçirme riski ile karotis IMT arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (52). Lorenz ve arkadaşlarının yapmış oldukları meta-analiz, karotis IMT'deki her 0.1 mm'lik artışın MI geçirme riskinde %10'dan %15'e, iskemik SVO geçirme riskinde ise %13'ten %18'e artışa sebep olduğunu göstermektedir (53). Kuopio iskemik kalp hastalığı çalışmasına göre karotis IMT'daei her 0.1 mm artış ile MI gelişimi riskinde %11 artış meydana gelmektedir (54).

,

2.4. DİYABETİK HASTALARDA EKOKARDİYOGRAFİ

Diyabet, HT, KAH ve kalp kapak hastalığı gibi klasik kalp yetmezliği risklerinden bağımsız olarak KY gelişim riskini arttırır. HbA1c'deki her %1'lik artış, KY'de %8'lik artışla ve HbA1c seviyesindeki her %1'lik azalma, KY riskinde %16'lık azalma ile ilişkilidir (55). Diyabetik kardiyomiyopati uzun bir asemptomatik döneme sahiptir ancak KY semptomları ortaya çıkınca prognoz aniden kötüleşir. Diyabetik myokard hastalığının erken belirtisi sistolik disfonksiyondan önce gelişen diyastolik disfonksiyondur ve noninvaziv bir yöntem olan ekokardiyografi ile kolayca saptanabilir (56).

Diyabetik kardiyomiyopati patogenezinde rol alan hiperglisemi, insülin direnci, artmış FFA seviyeleri, inflamasyon, oksidatif stres, ileri glikasyon ürünleri, RAAS ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu sonucu myokardiyal fibrozis, sertlik ve sol ventikül hipertrofisi (LVH) meydana gelir. LVH izovolümetrik gevşeme süresinde uzama, artmış atrial dolum ve artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncına sebep olarak diyastolik disfonksiyona neden olur. İlerleyen dönemde sistolik disfonksiyonun da eşlik etmesiyle sol ventrikül dilatasyonu ve semptomatik KY meydana gelir (55).

Standart doppler ile aort kapağının kapanması ve mitral kapağın açılması arasındaki izovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ölçülebilir. E dalgası, mitral kapak açıldığında kanın sol ventriküle en yüksek erken doluş aşamasını gösterir. Mitral E dalgası deselerasyon zamanı (EDZ), E dalgasının en yüksek olduğu kısımdan en düşük olduğu kısma gelişi için gerekli süreyi gösterir. Diyastol geç fazında sol atriyum kasılması ile kan akımı tekrar hızlanır ve A dalgası oluşur. Diyastolik disfonksiyonun ilk aşaması (grade-1) olan gecikmiş relaksasyon dolum paterninde sol ventrikül basınıncının düşme hızında azalma nedeniyle EDZ süresinde uzama, azalmış transmitral basınç farkına bağlı erken diyastolik dolumda gecikme ve atriyumda kalan kanın sol ventriküle atriyal kasılma ile geçişinde artış buna bağlı olarak da A dalgasında artış meydana gelir. E/A oranının sağlıklı erişkinde >1 olması beklenirken Grade-1 diyastolik disfonksiyonda E dalgasında azalma, A dalgasında artış E/A oranını tersine çevirir ve oran <1 olarak saptanır. Doku doppler değerlendirilmesinde ise sol ventrikül relaksasyonunun belirteci olarak e', sol ventrikül kontraksiyonunun

belirteci a ‘şeklindedir. E/e’ oranı, ortalama sol atriyal basıncı saptamak için kullanılabilir (57).

Sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu ve sağ ventrikül dilatasyon/hipertrofi gelişmeden önce diyastolik disfonksiyonun geliştiğini gösteren birçok çalışma vardır. Prediyabet de diyastolik disfonksiyona sebep olabilir (58). Kosmala ve arkadaşlarının sağ ventriküler disfonksiyon-diyabet ilişkisi üzerine yaptığı bir çalışmada; diyabetik grupta E belirgin düşük, E/A oranı azalmış, IVRT uzamış olarak bulunmuştur (59).

Parsaee ve arkadaşlarının diyabetik hastalarda yaptığı bir çalışmada ise Triküspit Anüler Düzlemde Sistolik Hareketi (TAPSE) ve triküspit E/A oranının kontrol grubuna göre çok daha düşük olduğu saptanmıştır (60). Doku doppler ile transmitral akımın mitral kapak velositesine oranı ile elde edilen E/e’ ölçümü diyastolik disfonksiyonlu hastalarda artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncının göstergesi olup, Doppler ekokardiyografide E/A oranının normal saptandığı hastalarda diyabet ilişkili diyastolik disfonksiyon ve artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncını saptamak için doku doppler kullanılabilir (61). Boyer ve arkadaşlarının diyabetik hastalarda yaptığı bir başka çalışmada, doppler ekokardiyografi ile hastaların % 46’sı diyastolik disfonksiyon tanısı almış, doku doppler ölçümleri sonrasında ise bu oran %74’e yükselmiştir (62).

İntraatrial ve interatrial ileti bozuklukları kardiyak disritmi riskinde artışa neden olur. İntraatrial ve interatrial elektromekanik gecikme zamanında uzama atriyumun fibrilasyona eğilimini artıran bir elektrofizyolojik durumdur. Demir ve arkadaşları tarafından 2016’da diyabetik hastalarda atrial elektromekanik gecikmeyi saptamak amacıyla yapılan çalışmada, interatrial, intraatrial ve sol atrial EMD ölçümleri tip 2 diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (63).

2.5. PERİRENAL VE PARARENAL YAĞ

Adipoz doku, visseral yağ dokusu ve subkutan yağ dokusu olarak ikiye ayrılır. Viseral yağ dokusu; insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi metabolik ve kardiyovasküler risk faktörleriyle daha yakından ilişkilidir. Perirenal ve pararenal yağ doku böbreği çevreleyen visseral yağ dokusunun bir bileşenidir (64). Perirenal yağ, renal kapsülün dış yüzeyi ile renal fasya arasında böbrekleri çevreleyen

adipoz dokudur; renal fasyanın dışında, her iki böbreğin posteriorunda ve postero-lateralinde biriken adipoz doku ise pararenal yağ olarak adlandırılır. Pararenal ve perirenal yağ kalınlığı, karın kasının iç bir tarafı ile böbrek yüzeyi arasındaki mesafe böbreğin yüzeyi cilde paralel, uzunlamasına olacak şekilde dışbükey bir prob (3,5-5 MHz) ile ölçülür. Her iki tarafın değeri toplanarak ortalama bir değer hesaplanır. Bazı çalışmalarda renal yüzey ve renal fasya arası mesafe ölçülerek, perirenal yağ kalınlığı tek başına kullanır (65).

Perirenal yağ doku, vaskülerizasyon, innervasyon ve lenfatik dolaşım bakımdan zengin olup inflamasyonun yanı sıra glukoz ve lipit homeostazıyla ilgili adipokinleri sentezleyen ve salgılayan bir endokrin ve parakrin role sahiptir. Perirenal yağ doku artışı doğrudan böbrek parankimi ve damarlarının tıkanmasına, FFA ve leptin, TNF-α, IL-1β gibi inflamatuar mediyatörlerin salınımına neden olur. Renal arter ve ven ile lenfatik damarların sıkışması sonucunda interstisyel hidrostatik basınç artar, renal kan akışı azalır ve sodyum reabsorpsiyonundaki artış, makula densaya sodyum klorür iletiminin azalmasına yol açar. Sonuçta artmış RAAS aktivasyonu nefrotoksisite, GFR düşüşü ile ilişkilidir. Perirenal yağ doku tarafından aşırı FFA salınımı doğrudan renal lipotoksisite ve albuminüri ile ilişkilidir. Perirenal yağ dokudan salınan leptin, RAAS ve mitojenle aktive olan protein kinazı uyararak glomerüler endotel hücre profilerasyonu ve dolaylı yoldan sempatik sistem aktivitesinde artışa sebep olur. TNF-α, renal endotel disfonksiyonunu indükleyerek GFR'yi modüle ederken, IL-1β ekspresyonunda artış renal fibrozisi tetikler. Ayrıca sempatik sistem ve RAAS aktivasyonu, KVH ve HT gelişiminde rol oynar (66).

Perirenal ve pararenal yağ kalınlıklarının ölçümlerinin visseral yağ birikiminin belirteci olarak kullanabileceğini belirten çalışmalar bulunmaktadır (67). Aşırı kilolu ve obez bireylerde perirenal yağ miktarı artışının, merkezi adipozite artışı ayrıca VKİ'den bağımsız olarak insülin direnci ve düşük HDL kolesterol seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68). Lamacchia ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; perirenal ve pararenal yağ kalınlığının, tip 2 diyabetiklerde kronik böbrek hastalığı, artmış renal direnç indeksi ve hiperüriseminin bağımsız bir belirteci olduğu gösterilmiştir (69). Başka bir çalışmada perirenal ve pararenal yağ kalınlığının artmış idrar albümin atılımı ve hipertansif, diyabetik olmayan obez bireylerde erken böbrek hasarı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (70). Perirenal ve pararenal yağ

kalınlığında artış HT, KAH dahil kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynar. Artan renal hidrostatik basınç, sitokinler ve ürik asit seviyeleri; mikroalbüminüriye, damar direnci ve kan basıncında artışa sebep olur. Bunlar da ateroskleroz ve KVH gelişimini hızlandırır (5).

40 yaş altı, erkek popülasyon ile yapılan bir çalışmada perirenal ve pararenal yağ kalınlığının aterosklerozla özellikle karotid intima media kalınlığıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA POPÜLASYONU

Çalışmamız kesitsel (cross-sectional) bir çalışma olup, 06.04.2022-06.04.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniklerine başvuran 18 yaş üzeri, çalışma için onamı alınmış, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli olan 108 yeni tanı almış diyabetik hasta ile 49 herhangi bir hastalığı olmak üzere toplam 157 hasta dahil edildi (83 kadın, 74 erkek, yaş ortalamaları 49.2 ± 9.1 yıl). Öncesinde tip1 diyabet, koroner arter hastalığı, karaciğer sirozu, son dönem böbrek yetmezliği tanısı olan, malignite gibi ağır kronik hastalığı olan, ek metabolik hastalığı olan, antidiyabetik, antihipertansif ve lipit düşürücü ilaç kullanım öyküsü olan, morbid obez ve gebe hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kardiyak fonksiyonlara, kalp hızına, kan basıncına dolaylı ya da direkt etki eden ilaç kullanımı olan bireyler de çalışma dışı bırakıldı.

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komisyonu'nun 23.12.2022 tarih ve 397 numaralı etik kurul onayı ile çalışmaya başlanmış olup, dahil edilme kriterlerine uyan bireylerin ayrıntılı tıbbi anamnezi ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların sistolik ve diyastolik tansiyonları, kalp hızı, kilogram cinsinden vücut ağırlıkları, santimetre cinsinden boyları, santimetre cinsinden mezura ile kalça ve bel çevresi ölçülerek kaydedildi. Bel çevresi, hasta ayakta ve kollar yana açıkken önde umbilikus hizası ile yanlarda subkostal bölgenin mezura ile birleştirilmesiyle, kalça çevresi ise önde simfizis pubis, arkada gluteal bölgenin en çıkıntılı kısmının mezura ile birleştirilmesiyle ölçüldü.

3.2. BİYOKİMYASAL İNCELEME

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapılmış kan sonuçları veri olarak değerlendirmeye alındı. Biyokimya sonuçları en az 8 saatlik gece açlığından sonra sabah alınan kan örneklerine aitti. Açlık kan şekeri, insülin, HbA1c, üre, kreatinin, Aspartat transaminaz (AST), Alanin transaminaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, ürik asit, c-reaktif protein (CRP), hemogram ve spot idrarda

mikroalbümin düzeyleri kaydedildi. İnsülin direnci, “Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance testi” (HOMA-IR) ile hesaplanılarak kaydedildi.

3.3. EKOKARDİYOGRAFİK İNCELEME

Hastalara sol lateral dekübit pozisyonunda, Philips EPİQ 7 ekokardiyografi cihazı (Philips healthcare, 3000 Minuteman Road, Andover, MA, USA) kullanılarak, 2.5-3.5 MHz transdüser kullanılara transtorasik ekokardiyografi işlemi yapıldı. M mode kayıtlar 50 mm/sn ve Doppler kayıtları 100 mm/sn hızla yapıldı. Tüm ölçümler elektrokardiyografi eşliğinde yapıldı. Parasternal uzun eksen görüntüsünden M-mode ve 2-D ölçümleri yapıldı. Hastaların sol ventrikül çap ve kalınlıkları ile konvansiyonel eko parametreleri ile diyastolik fonksiyonlar elde edildi. Doku Doppler yöntemi ile lateral, septal ve triküspit annulusundan pulse wave sample volume koyularak sistolik ve diyastolik miyokardial hızlar ölçüldü. Kardiyak zaman aralıklarından sistolik ve diyastolik performansı aynı anda ortaya koyabilen miyokardiyal performans indeksi (MPI) hesaplandı. Simpson metodu ile ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçümleri yapıldı. Doku Doppler ölçümlerinden lateral, septal ve triküspit annulusundan elektrokardiyogramda p dalgasının başlangıcı ile geç diyastolik dalga başlangıcı arası atrial elektromekanik gecikme süresi olarak ölçüldü (PA). Sağ ventrikülün ön yüzünde parasternal uzun eksen görüntülemede epikardiyal yağ kalınlıkları ile aortik ön duvar kalınlıkları hesaplanmıştır. Lineer transduser ile B modda karotisten bifurkasyon ayırımının 2-3 cm üzerinden karotis intima media kalınlığı ölçüldü. Tüm ölçümlerde 3 ayrı ölçümün ortalaması kaydedildi.

3.4. ULTRASONOGRAFİK İNCELEME

Çalışmamıza katılan tüm olgular, bölümümüzde bulunan yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi cihazı (Aplio 500, Canon Medical Systems, Otawara, Japan) ve 1-6 MHz konveks prob ile incelendi. Tüm hastaların ölçümleri supin pozisyonda yatarken sağ ve sol böbrek için ayrı ayrı yapıldı. Ölçüm standardı olarak böbreğin longitudinal aksta en uzun olduğu seviye bulunarak bu düzeyden perirenal ve sonrasında perirenal + pararenal yağlı doku ölçümleri yapıldı. Malrotasyon anomalisi, normal lokalizasyon dışında yer alan böbrekler, renal kitle varlığı, pelvikalisyel ektazi ve konjenital renal anomalili hastalar dışlama kriteri olarak kabul edilip çalışmaya dahil edilmedi.

3.5. İSTATİKSEL ANALİZLER

Tüm veriler “IBM SPSS (Statistical Package 27 Social Sciences) Statistics 25” programına kaydedildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, medyan değerleri kullanılmıştır. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için dağılım normalse student T test ve dağılım normal değilse Mann Whitney U testi (MU) kullanıldı. Ölçümsel verilerin birbiri ile analizinde Spearman ve Pearson’s Korelasyon Testlerinden faydalanıldı. P-değerinin 0.05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda vaka grubuna yeni tanı almış 108 tip 2 diyabet hasta (49 kadın, 59 erkek, yaş ortalaması 49.8 ± 9.7 yıl), kontrol grubuna 49 diyabetik olmayan (34 kadın, 15 erkek, yaş ortalaması 48 ± 7.5 yıl) toplam 157 kişi (83 kadın, 74 erkek, yaş ortalamaları 49,2 ±9,1 yıl) dahil edildi. Sigara kullanımı vaka grubunun %39.8'inde kontrol grubunun ise %38.8'inde mevcuttur.

Tablo 4: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında demografik ve antropometrik değerlerin kıyaslanması

	Yeni Tanı Tip 2 Diyabetik (ort ± ss)	**Kontrol (ort ± ss)**	**p**
Cinsiyet (erkek, n(%))	59 (% 54.6)	15 (% 30.6)	0.050
Sigara kullanımı n(%)	43 (% 39.8)	19 (%38.8)	0.902
Yaş (yıl)	49.8 ± 9.7	48 ± 7.5	0.213
Boy (cm)	166.6 ± 8.9	164.2 ± 7.9	0.096
Kilo (kg)	81.6 ±13.7	69.2 ±12.6	**<0.001**
Vücut Kitle İndeksi (kg/ m^2)	29.3±4.5	25.6±3.8	**<0.001**
Bel Çevresi (cm)	103.7± 11.3	92.3± 12.6	**<0.001**
Kalça Çevresi (cm)	106.4 ± 10	100.7 ± 7.9	**<0.001**
Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg)	138.6±18.9	123.7±13.8	**<0.001**
Diastolik Kan Basıncı (mm/Hg)	86.1±12.5	77.9±12.4	**<0.001**
Kalp Hızı (/dk)	85.9±13	76.6±14	**<0.001**

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve boy açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kilo, vücut kitle indeksi, bel çevresi ve kalça çevresi, yeni tanı tip 2 diyabetik grupta kontrol gruba kıyasla istatiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p <0.001). Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı değerleri yeni tanı tip 2 diyabetik grupta kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı yüksek hesaplanmıştır (p <0.001) (Tablo 4).

Tablo 5: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında laboratuvar değerlerinin kıyaslanması

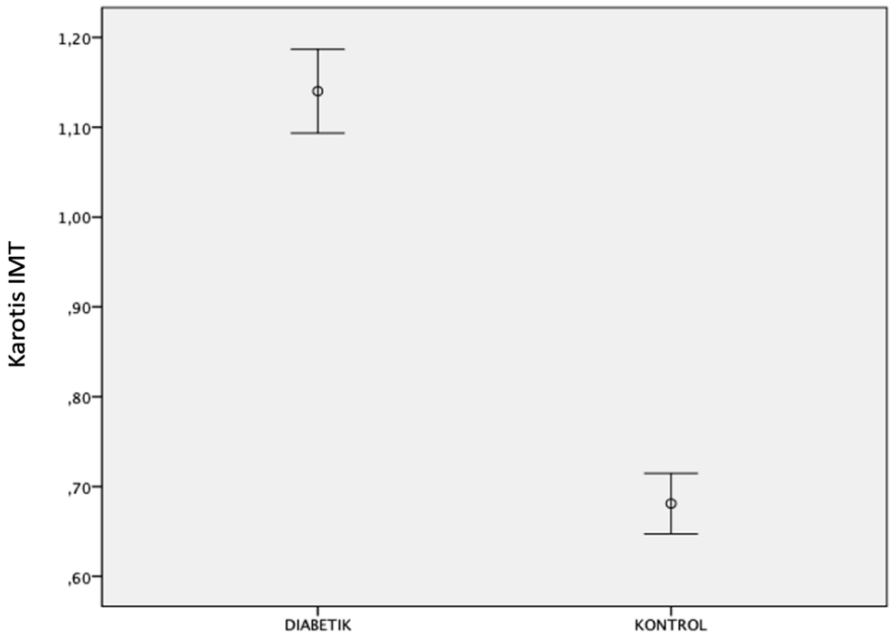
	Yeni Tanı Tip 2 Diyabetik (ort ± ss)	**Kontrol (ort ± ss)**	**p**
Glukoz (mg/dL)	191.1(155*) ± 78.3	93.3(93*) ± 8.02	**<0.001**
HbA1c (%)	8.91 ± 2.39	5.37 ± 0.27	**<0.001**
İnsülin (mU/L)	14.24 ± 9.20	7.25 ± 3.62	**<0.001**
HOMA-IR	6.14 ± 3.88	1.88 ± 1.22	**<0.001**
Üre (mg/dL)	27.3 ±7.5	26.1 ± 7.3	0.355
Kreatinin (mg/dL)	0.73 ± 0.17	0.70 ± 0.12	0.248
GFR (ml/dk/1.73 m2)	102.4 ± 13.7	103.7 ± 9.3	0.485
Ürik asit (mg/dL)	5.96(4.3*) ± 11.5	6.98(4.3*) ± 15.9	0.162
AST (U/L)	21.9 (18*) ± 13.4	18(16*) ± 8.19	0.137
ALT (U/L)	31.2 (22.4*) ± 30.7	16.4(13*) ± 11	**<0.001**
GGT(U/L)	42.3 ± 43.8	15 ± 8.1	**<0.001**
Total Kolesterol (mg/dL)	206.1 ± 49.3	194.5 ± 33.5	0.143
Trigliserid (mg/dL)	193.2(165.5*) ± 123.6	103.8(89*) ± 52.4	**<0.001**
LDL (mg/dL)	126.5 ± 42.3	116.5 ± 29	0.091
HDL (mg/dL)	44.7 ± 13.4	57.6± 13.9	**<0.001**
Lökosit (10^9/ L)	7.77 ± 2.16	6.83 ± 1.97	**0.011**
Lenfosit (10^9/ L)	2.60 ± 0.94	2.15± 0.69	**0.003**
Trombosit (10^9/ L)	284.8(269.5*) ± 85.3	276.5(277.5*) ± 61.29	0.848
Monosit (10^9/ L)	0.48 ± 0.14	0.40 ± 0.14	**0.003**
Sodyum (mEq/L)	138.4 ± 3.01	139.8 ± 2.12	**0.001**
Potasyum (mEq/L)	4.61 ± 0.36	4.52±0.30	0.144
Crp (mg/ L)	7.7 ± 7.9	2.5 ± 3.6	**<0.001**
**: Mann Whitney Testi kullanılan parametrelerin median değeri*			

Glisemik parametrelerin karşılaştırılmasında glukoz, HbA1c, insülin, HOMA-IR değerleri yeni tanı alan tip 2 diyabetik grupta istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Her iki grup arasındaki böbrek fonksiyon testleri olan üre, kreatinin, GFR ve ürik asit açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Hasta ve kontrol grubu arasındaki karaciğer fonksiyon testleri karşılaştırmasında AST değerinde anlamlı fark yokken, ALT ve GGT değerleri yeni tanı alan tip 2 diyabetik grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$). Lipid parametrelerinin karşılaştırmasında; yeni tanı alan tip 2 diyabetik grupla kontrol grubu arasında total kolesterol ve LDL-kolesterol değerlerinde anlamlı farklılık yokken, HDL-kolesterol yeni tanı alan tip 2 diyabetik grupta anlamlı olarak daha düşük ($p < 0.001$), trigliserid düzeyi ise yeni tanı alan tip 2 diyabetik grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$). Gruplar arası karşılaştırılan hemogram parametrelerinden lökosit ve trombosit değerlerinde anlamlı fark saptanmamış olup, lenfosit ve monosit değerleri yeni tanı alan tip 2 diyabetik grupta anlamlı yüksek bulunmuştur (p: 0.003). Elektrolit değerlerinin karşılaştırmasında potasyum değerinde istatistiksel anlamlı fark yokken, sodyum değeri yeni tanı alan tip 2 diyabetik grupta anlamlı yüksek saptanmıştır (p: 0.001). Bir diğer biyokimyasal parametre olan crp değeri ise yeni tanı alan tip 2 diyabetik grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek hesaplanmıştır ($p < 0.001$) (Tablo 5).

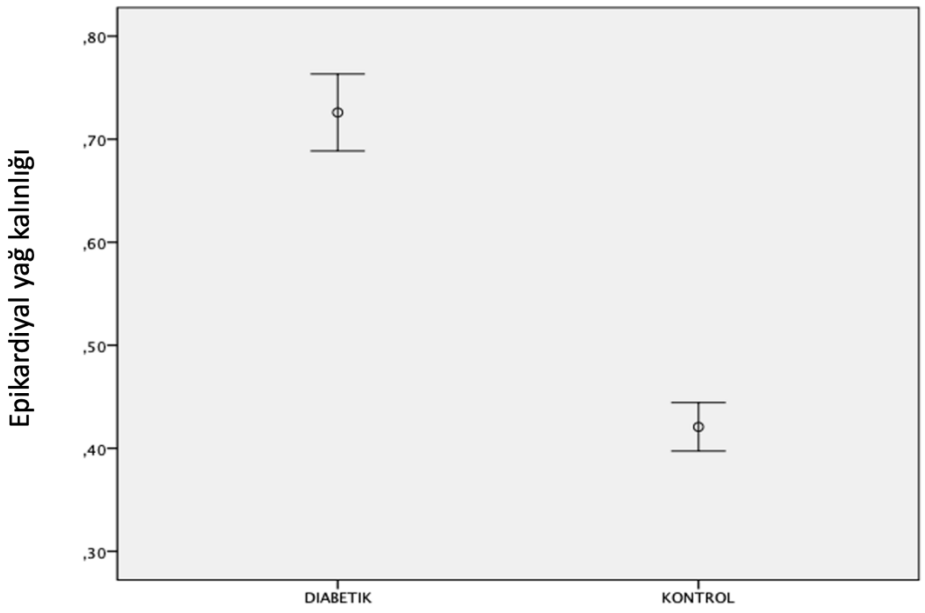
Tablo 6: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında perirenal ve pararenal yağ, karotis intima media, aort ön duvar ve epikardiyal yağ kalınlıklarının kıyaslanması

	Yeni Tanı Tip 2 Diyabetik (ort+ ss)	**Kontrol (ort+ss)**	**P**
Sağ perirenal yağ kalınlığı (mm)	12.4 ±4.17	6.5 ± 3.05	**<0.001**
Sağ perirenal+pararenal yağ kalınlığı (mm)	24.8±7.52	13.3 ± 5.61	**<0.001**
Sol perirenal yağ kalınlığı (mm)	11.4 ± 3.65	6.95 ± 3	**<0.001**
Sol perirenal+pararenal yağ kalınlığı (mm)	23.7 ± 6.33	13.8 ± 5.73	**<0.001**
Karotis IMT (cm)	1.140 ± 0.244	0.681 ± 0.117	**<0.001**
Aort ön duvar kalınlığı (cm)	0.582 ± 0.137	0.410 ± 0.087	**<0.001**
Epikardiyal yağ kalınlığı (cm)	0.725(0.713*) ± 0.195	0.420(0.417*) ± 0.081	**<0.001**
IMT: İntima media kalınlığı ** : Mann Whitney Testi kullanılan parametrelerin median değeri*			

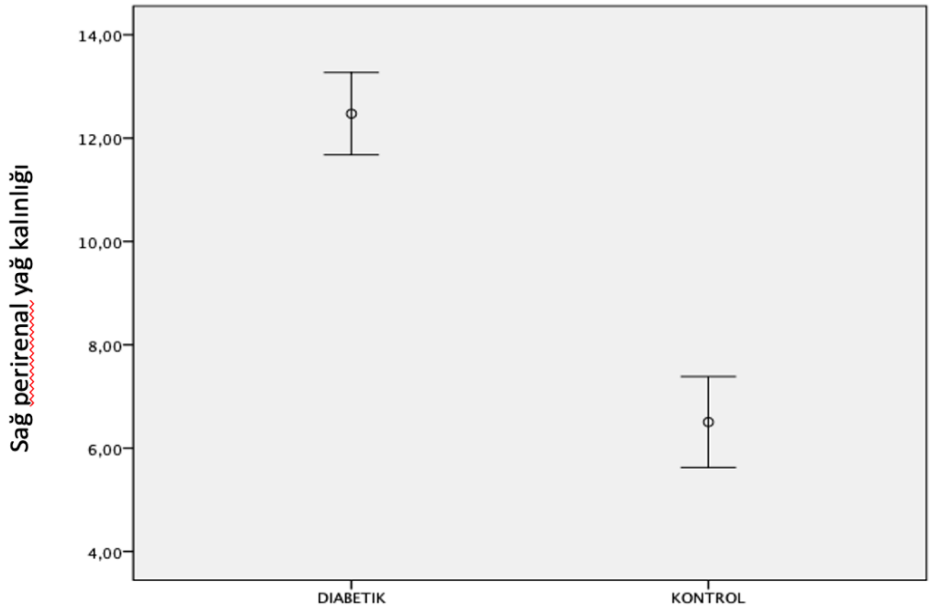
Subklinik aterosklerozu gösteren perirenal ve pararenal yağ kalınlığı, karotis IMT, aort ön duvar kalınlığı ve epikardiyal yağ kalınlığı ölçümleri yeni tanı alan tip 2 diyabetik grupta, kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$) (Tablo 6) (Şekil 1) (Şekil 2) (Şekil 3) (Şekil 4).



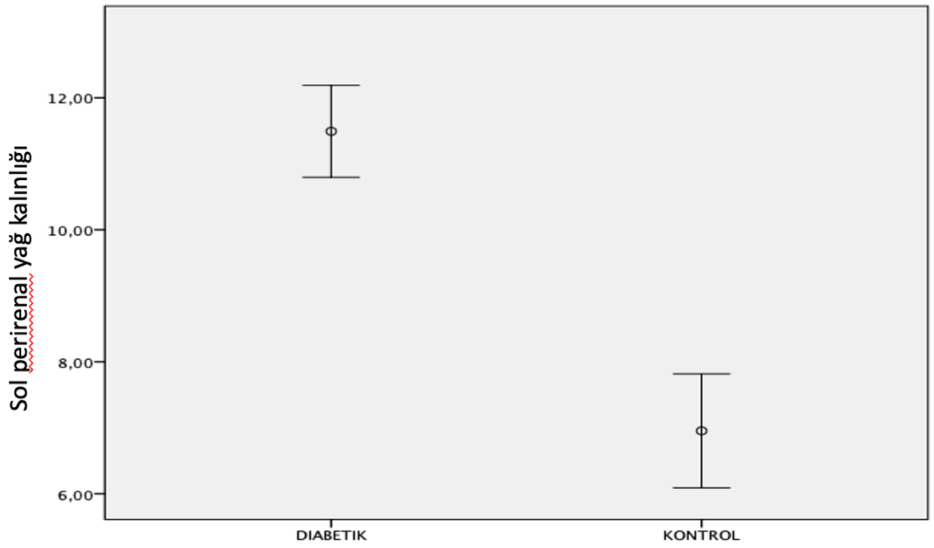
Şekil 1: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında karotis intima media kalınlığı ölçümlerinin dağılımı



Şekil 2: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubunun epikardiyal yağkalınlığı ölçümlerinin dağılımı



Şekil 3: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubunun sağ perirenal yağ kalınlığı ölçümlerinin dağılımı



Şekil 4: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubunun sol perirenal yağ kalınlığı ölçümlerinin dağılımı

Tablo 7: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerinin kıyaslanması

	Yeni Tanı Tip 2 Diyabetik (ort+ss)	**Kontrol (ort+ss)**	**P**
SVSSÇ (cm)	2.55 ± 0.46	2.46 ± 0.32	0.234
SVDSÇ (cm)	4.55 ±0.42	4.59 ± 0.40	0.648
IVS (cm)	1.1 ± 0.20	0.82 ± 0.16	**<0.001**
AD (cm)	1.2 ± 0.38	0.84 ±0.13	**<0.001**
Aort Çapı (cm)	2.7 ± 0.32	2.58 ± 0.29	**0.014**
Sol Atrium Çapı (cm)	3.51 ± 0.4	3.21 ± 0.39	**<0.001**
Aortik akım (m/sn)	1.19 ± 0.23	1.2 ± 0.22	0.888
Pulmoner akım (m/sn)	0.88 ± 0.16	0.84 ± 0.17	0.195
Mitral E (m/sn)	0.642 ± 0.149	0.787 ± 0.166	**<0.001**
Mitral A (m/sn)	3.546(0.770*) ± 28,89	0.581(0.580*) ± 0.12	**<0.001**
Mitral EDZ (ms)	237.99(228*) ± 56.18	200.67(194*) ± 44.42	**<0.001**

SVSSÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, SVDSÇ: Sol Ventikül Diyastol Sonu Çapı,
IVS: İnterventiküler Septum, AD: Arka Duvar Kalınlığı, EDZ: E dalgası Deselerasyon Zamanı

**: Mann Whitney Testi kullanılan parametrelerin median değeri*

Yeni tanı alan tip 2 diyabetik grupla kontrol grubu arasındaki konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri karşılaştırmasında sol ventrikül sistolik ve diastolik çapları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Diyabetik grupta, interventriküler septum kalınlığı (İVS), arka duvar kalınlığı (AD), aort çapı, sol atrium çapı değerleri kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Gruplar arası aort ve pulmoner velositesinde anlamlı fark yoktur. Mitral E değeri yeni tanı tip 2 diyabetik grupta anlamlı olarak daha düşük, mitral A ve mitral EDZ değeri yeni tanı tip 2 diyabetik grupta anlamlı olarak daha yüksek hesaplanmıştır (Tablo 7).

Tablo 8: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında doku doppler değerlerinin kıyaslanması

	Yeni Tanı Tip 2 Diyabetik (ort+ss)	**Kontrol (ort+ss)**	**P**
Lateral s' dalgası (cm/sn)	9.73 ± 2.16	10.37 ± 2.10	0.086
Lateral e' dalgası (cm/sn)	9.15(8.9*) ± 2.8	12.92(13.1*) ± 2.59	**<0.001**
Lateral a' dalgası cm/sn)	10.37 ± 2.61	8.91 ± 2.2	**<0.001**
Septal s' dalgası (cm/sn)	7.66 ± 1.35	8.62± 1.38	**<0.001**
Septal e' dalgası (cm/sn)	6.48 ± 1.74	9.99 ± 1.91	**<0.001**
Septal a' dalgası (cm/sn)	9.03 ± 1.77	7.43 ± 1.59	**<0.001**
Triküspit s' dalgası (cm/sn)	11.92 ± 2.29	12.10 ± 2.53	0.663
Triküspit e' dalgası (cm/sn)	8.53 ± 2.23	13.36 ± 2.93	**<0.001**
Triküspit a' dalgası (cm/sn)	13.21 ± 2.86	9.58 ± 2.16	**<0.001**

s'; Sistolik miyokardiyal hız, e'; erken diyastolik ileri hız, a'; Geç diyastolik ileri hız.

*: *Mann Whitney Testi kullanılan parametrelerin median değeri*

Gruplar arasında doku doppler incelemelerinin karşılaştırılmasında, diyastolik miyokardiyal velositeler istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur. Sistolik miyokardial velositelerde ise gruplar arasında sadece septal bölgede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 9: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında diyastolik fonksiyonların kıyaslanması

	Yeni Tanı Tip 2 Diyabetik (ort+ss)	**Kontrol (ort+ss)**	**P**
E/A	0.858 ± 0.284	1.370 ± 0.202	**<0.001**
E/e' lateral	0.074 ± 0.023	0.063 ± 0.017	**0.003**
E/e' septal	0.102 ± 0.025	0.080± 0.018	**<0.001**

Gruplar arası diyastolik fonksiyonların karşılaştırılmasında E/A oranı yeni tanı alan tip 2 diyabetik grupta kontrol gruba göre anlamlı olarak daha düşüktür. E dalgası / lateral e' dalgası, E dalgası / septal e' dalgası değerleri yeni tanı alan tip 2 diyabetik grupta kontrol gruba göre anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 9).

Tablo 10: Yeni tanı alan tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında myokard performans indeksleri, ejeksiyon fraksiyonu ve sağ ventrikül parametrelerinin kıyaslanması

	Yeni Tanı Tip 2 Diyabetik (ort+ ss)	**Kontrol (ort+ ss)**	**P**
Sol MPI	0.27 ± 0.13	0.29 ± 0.13	0.472
Sağ MPI	12.4 ± 125.9	0.25 ± 0.16	0.500
EF (%)	62.3 ± 2.2	68.5 ± 2	**<0.001**
TAPSE (cm)	2.47 ± 0.37	2.53 ± 0.28	0.306
Triküspit E (m/sn)	0.994 ± 5.11	0.614 ± 0.12	0.604
Triküspit A (m/sn)	1.153 ± 6.27	0.424 ± 0.09	0.418
Triküspit EDZ (ms)	272.24 ± 55.78	229.49 ± 55.13	**<0.001**

MPI: Myokard Performans İndeksi, EF: Ejeksiyon Frekansı, TAPSE: Triküspit Anüler Düzlemde Sistolik Hareketi, EDZ: E dalgası Deselerasyon Zamanı

*: *Mann Whitney Testi kullanılan parametrelerin median değeri*

Yeni tanı alan diyabetik grupta ejeksiyon fraksiyonu anlamlı olarak daha düşük, Triküspit EDZ anlamlı olarak uzamış bulunmuştur. Gruplar arası myokard performans indeksi, interventriküler akselerasyon, TAPSE, triküspit E ve triküspit A dalgası arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo 11: Perirenal ve pararenal, karotis intima media kalınlıkları, epikardiyal yağ ile glisemik parametrelerin korelasyonlarının değerlendirilmesi

	İnsülin		**Homa IR**		**HbA1C***		**Glukoz**	
	R	**P**	**R**	**P**	**R**	**P**	**R**	**P**
Sağ perirenal YK	0,187	0,076	0,221	**0,034**	0,442*	**<0,001***	0,475*	**<0,001***
Sağ peri+pararenal YK	0,203	0,055	0,252	**0,016**	0,524*	**<0,001***	0,531*	**<0,001***
Sol perirenal YK	0,122	0,249	0,199	0,057	0,472*	**<0,001***	0.468*	**<0,001***
Sol peri+pararenal YK	0,221	**0,036**	0,318	**0,002**	0,542*	**<0,001***	0.545*	**<0,001***
Karotis IMT	0,283	0,007	0,345	**0,001**	0,511*	**<0,001***	0.581*	**<0,001***
Epikardiyal YK *	0,326*	**0,002***	0,516*	**<0,001***	0,559*	**<0,001***	0.573*	**<0,001***

YK: Yağ kalınlığı, IMT: İntima media kalınlığı r: Korelasyon kat sayısı

*Pearson Korelasyon Testi, * ile gösterilen değerler Spearman's korelasyon testi*

Sağ perirenal yağ kalınlığı ile HOMA-IR, HbA1c, glukoz arasında anlamlı, pozitif yönde (sırasıyla r: 0.221, p: 0.034; r: 0.442, p <0.001; r: 0.475, p <0.001) ilişki saptanırken, insülinle arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sağ perirenal+pararenal yağ kalınlığı ile HOMA-IR, HbA1c ve glukoz değerleri arasında anlamlı, pozitif yönde (sırasıyla r: 0.252, p: 0.016; r: 0.524, p <0.001; r: 0.531, p <0.001) ilişki bulunurken, insülinle arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Sol perirenal yağ kalınlığı ile HbA1c ve glukoz anlamlı, pozitif yönde (sırasıyla r: 0.472, p <0.001; r: 0.468, p <0.001) korele iken, insülin ve HOMA-IR değerleri ile sol perirenal yağ kalınlığı arasında korelasyon saptanmamıştır. Sol perirenal+pararenal yağ kalınlığı ile insülin, HOMA-IR, HbA1c ve glukoz arasında anlamlı, pozitif yönde (sırasıyla r: 0.221, p: 0.036; r: 0.318, p: 0.002; r: 0.542, p <0.001; r: 0.545, p <0.001) korelasyon tespit edilmiştir.

Karotis intima media kalınlığı ile insülin, HOMA-IR, HbA1c, glukoz değerleri arasında anlamlı, pozitif yönde (sırasıyla r: 0.283, p: 0.007; r: 0.345, p: 0.001; r: 0.511, p <0.001; r: 0.581, p <0.001) ilişki saptanmıştır.

Epikardiyal yağ kalınlığı ile insülin, HOMA-R, HbA1c, glukoz değerleri arasında arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde (sırasıyla r: 0.326, p: 0.002; r: 0.516, p <0.001; r: 0.559, p <0.001; r: 0.573, p <0.001) ilişki saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 12: Ortalama pararenal ve perirenal yağ kalınlığı ile sistolik ve diyastolik ventrikül fonksiyon parametrelerinin korelasyonu

	Ortalama peirenal ve pararenal yağ kalınlığı	
	R	**P**
EF	-0.571	**<0.001**
E/A	-0.497	**<0.001**
E/é Lateral	0.195	**0.015**
E/é Septal	0.273	**0.001**
Mitral A *	0.372 *	**<0.001 ***
Mitral E	-0.342	**<0.001**
Mitral EDZ *	0.324 *	**<0.001 ***

*Pearson Korelasyon Testi, * ile gösterilen değerler Spearman's korelasyon testi*

Ortalama perirenal ve pararenal yağ kalınlığı ile diyastolik fonksiyonların korelasyon analizinde; Ortalama perirenal ve pararenal yağ kalınlığı ile E/A ve Mitral E ölçümleri arasında istatiksel olarak anlamlı, negatif korelasyon (sırasıyla r: -0.497, p <0.001; r: -342, p <0.001), E/é lateral, E/é septal, mitral A, mitral EDZ arasında istatiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon (sırasıyla r: 0.195, p: 0.015; r: 0.273, p: 0.001; r: 0.372, p <0.001; r: 0.324, p <0.001) saptanmıştır.

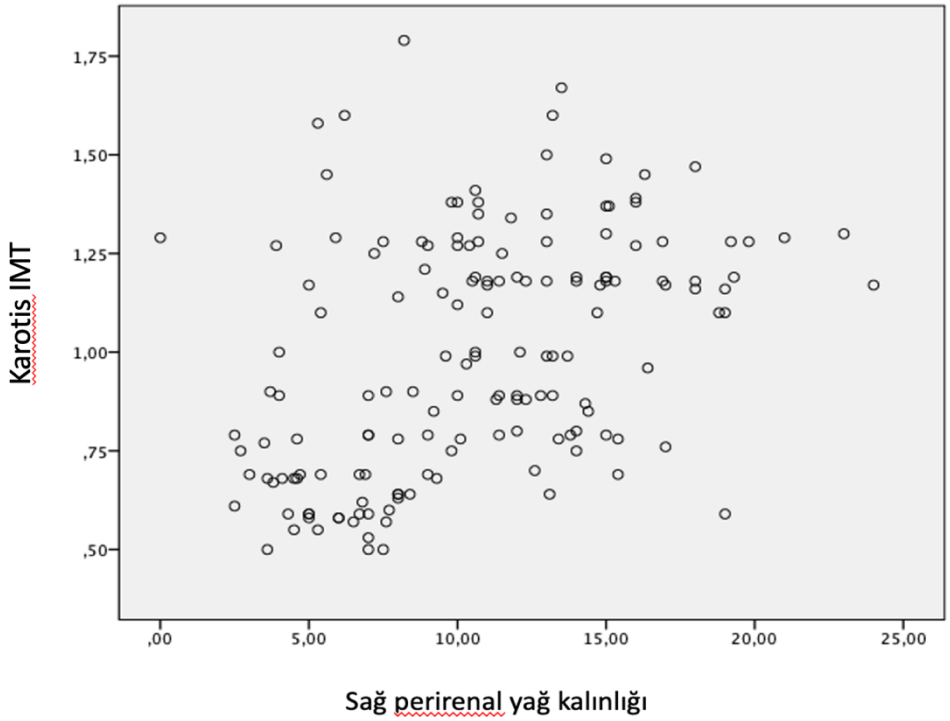
Ortalama perirenal ve pararenal yağ kalınlığı ile sistolik fonksiyonların korelasyon analizinde; ortalama perirenal ve pararenal yağ kalınlığı ile sol ventrikül EF arasında istatiksel olarak anlamlı, negatif korelasyon (r: -0.571, p <0.001) mevcuttur. Ortalama perirenal ve pararenal yağ kalınlıkları ile sol myokard performans indeksi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 13: Ortalama perirenal ve pararenal yağ kalınlığı ile çeşitli değişkenlerin korelasyonlarının değerlendirilmesi

	Ortalama pararenal ve perirenal yağ kalınlığı	
	R	**P**
Karotis IMT	0,448	**<0,001**
Epikardiyal yağ kalınlığı*	0,566*	**<0,001***
İnsülin	0,173	0,100
HOMA IR	0,232	**0,026**
HbA1c*	0,485*	**<0,001 ***
Glukoz*	0,505*	**<0,001 ***

*Pearson Korelasyon Testi, * ile gösterilen değerler Spearman's korelasyon testi*

Ortalama perirenal ve pararenal yağ kalınlığı ile subkinik ateroklerozu gösteren karotis intima media kalınlığı ve epikardiyal yağ kalınlığı arasında istatiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon (sırasıyla r: 0.448, p <0.001; r: 0.566, p <0.001) saptanmıştır. Glisemik parametreler olan HOMA-IR, HbA1c, glukoz ile ortalama perirenal ve pararenal yağ kalınlığı arasında istatiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon (sırasıyla r: 0.232, p: 0.026; r: 0.485, p <0.001; r: 0.505, p <0.001) mevcuttur. Ortalama perirenal ve pararenal yağ kalınlığı ile insülin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo 13) (Şekil 5).



Şekil 5: Sağ perirenal yağ kalınlığı ile karotis intima media kalınlığı arasındaki korelasyon

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; yeni tanı almış tip 2 diyabetik bireylerde, perirenal ve pararenal yağ dokusu kalınlıklarının karotis intima media kalınlığı ve myokardiyal fonksiyonlar ile ilişkisi araştırılmıştır.

Diyabet; kardiyovasküler hastalık gelişimi için majör risk faktörü olup, kardiyovasküler hastalıklar ise tip 2 diyabetik hastalardaki mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin dörtte üçü de koroner arter hastalığına bağlıdır. Diyabet ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki birçok çalışmada kanıtlanmış olup, tartışmalı da olsa diyabeti kardiyovasküler risk faktörleri içerisinde koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul edenler olmuştur (72,73). Tip 2 diyabetli hastalarda insülin direnci patogenezinde rolü olan viseral yağ dokunun, KVH ile yakın ilişkisi bilinmektedir. Viseral adipozitenin bir belirteci olan ve KVH ile ilişkisi saptanan perirenal ve pararenal yağ kalınlığı ölçümünün, diyabetik hastalarda tanı anındaki ateroskleroz ve myokardiyal fonksiyonlar ile ilişkisinin olup olmadığını araştırdık. Çalışmadan elde ettiğimiz temel sonuç; perirenal ve pararenal yağ kalınlığının yanı sıra subklinik aterosklerozu gösterebilecek karotis intima media kalınlıklarının da yeni tanı almış tip 2 diyabetik hastalarda sağlıklı popülasyona göre artmış olduğudur. Aynı şekilde bu bireylerde sistolik ve diyastolik myokardiyal fonksiyonları, diyabet yeni teşhis edildiği anda dahi, normal popülasyona göre daha bozulmuş olarak bulunmuştur. Perirenal ve pararenal yağ doku kalınlıkları ile karotis intima media kalınlığındaki artış ve miyokardiyal fonksiyonlarındaki bozulma arasında ilişki bulunmuştur. Böylelikle perirenal ve pararenal yağ kalınlığı, yeni tanılı tip 2 DM bireylerde subklinik ateroskleroz ve myokardiyal fonksiyonların belirteci olarak, henüz tanı anında kardiyovasküler hastalık gelişim riski yüksek olan diyabetik hastaları saptamak için kullanılabilir.

Viseral yağ birikimi metabolik sendrom, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve hipertansiyona gidiş patogenezinde ve gelişmesinde çok önemli bir yere sahiptir. Aşırı viseral yağ birikimi adipositokinlerin artışına ve aterosklerotik kardiyovasküler

hastalıklara neden olmaktadır. Adipozite ilişkili insülin direnci/hiperinsülinemi, hiperglisemi ve dislipidemi diyabetiklerde artan kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilişkilidir. HbA1c ve HOMA-IR ölçümü, uzun süreli glukoz konsantrasyonu ve insülin direncini ölçmek için kullanılmaktadır. Gastaldelli ve arkadaşlarının diyabetik hastalarda yaptıkları bir çalışmaya göre viseral yağ birikimi ile HbA1c arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (74). Viseral yağın bileşeni olan perirenal ve pararenal yağın sağlıklı fazla kilolu ve obezlerde metabolik parametrelerle ilişkisinin incelendiği, Manno ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada perirenal ve pararenal yağ kalınlığı ile HbA1c ve insülin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (75). Diyabet, ilk tanı anında sıklıkla metabolik sendromun eşlik ettiği kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Guo ve arkadaşları Çin'de 445 yeni yani tanı tip 2 DM hastada perirenal yağ kalınlığı ile metabolik sendrom belirteçleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları başka bir çalışmada, perirenal yağ kalınlığı ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (76). Çalışmamızda, ortalama perirenal ve pararenal yağ kalınlığı ile glisemik parametreler olan HbA1c, glukoz, HOMA-IR ve insülini karşılaştırdık. Ortalama perirenal ve pararenal yağ kalınlığı ile HbA1c ve glukoz arasında anlamlı orta düzeyde pozitif ilişki, HOMA-IR ile zayıf düzeyde pozitif ilişki saptanırken, insülin değeri ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu sonuç yeni teşhis edilen tip 2 diyabetiklerde perirenal ve pararenal yağ kalınlığının insülin direnci ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Karotis intima media kalınlığı, arterlerdeki ateroskleroz yükünü belirlemek belirlemek için yaygın kullanılan bir belirteçtir. Atherosclerosis Risk In Communities Study (ARIC) çalışmasına göre karotis IMT ölçümü, KVH insidansı ve buna bağlı ölümleri tahmin etmede kullanılabilir (52). Hulthe ve arkadaşlarının karotis IMT ölçümü ile koroner segmentlerin çap darlığı arasındaki ilişkiyi gösterdiği çalışmada, karotis ateroskleroz derecesi ile koroner ateroskleroz derecesi arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (77). Ortalama karotis IMT' si 1,15 mm'nin üzerinde olan hastalarda KAH olma olasılığı %94'tür ve ilerleyen KAH ile karotis IMT artmaktadır (78). Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Tip 2 diyabetli hastalarda karotis IMT'nin endotel fonksiyonu ve ateroskleroz derecesi ile ilişkisi gösterilmiştir (79). Tip 2 diyabetli hastaların dahil edildiği başka bir çalışmada karotis

IMT ölçümünün koroner stenozu saptamada bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (80). Biz de çalışmamızda karotis IMT düzeylerini yeni tanı almış tip 2 bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk.

Viseral yağın bir belirteci olan epikardiyal yağın inflamasyonla ilişkili sitokinlerin lokal salınımı ile koroner arterlerdeki aterosklerotik süreçte rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur. Epikardiyal yağ ile koroner arter hastalığı ve kalsifiye koroner plak varlığı arasındaki ilişki gösterilmiştir. Epikardiyal yağ kalınlığında artış, yüksek kardiyovasküler hastalık riski, obezite, vasküler inflamasyon, ateroskleroz, koroner arter kalsifikasyonu, karotis sertliği ve diyastolik disfonksiyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir (81).

Jeltsch ve arkadaşlarının 160 hastada aort duvar kalınlığı ile koroner ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmada, aort duvar kalınlığı ölçümünün KAH varlığı açısından yüksek risk taşıyan hastaları saptamada yararlı olacağı gösterilmiştir (82).

Bizim çalışmamızda da subklinik aterosklerozu saptamak için karotis IMT, epikardiyal yağ kalınlığı ve aort ön duvarı kalınlığı ölçümleri kullanılmıştır. Yeni tanı tip 2 diyabetli bireylerde karotis IMT, epikardiyal yağ kalınlığı ve aort ön duvarı kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu sonuç diyabetin henüz yeni tanı anındayken bile normal popülasyona göre subklinik ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Viseral adipoz doku metabolizmasındaki değişiklikler aterosklerozun ve dolayısıyla KAH'ın temelini oluşturur. Perirenal ve pararenal yağ, metabolik olarak en aktif karın içi ektopik yağ dokularından biridir ve proinflamatuar sitokinlerin lokal salınımı ile koroner arterlerdeki aterosklerotik süreçte rol oynar. Sağlıklı bireylerde perirenal yağ kalınlığı ile subklinik ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştırılmış ve artmış perirenal yağ kalınlığı, aterosklerozu tahmin eden indeksler olan karotis IMT, bel çevresi, VKİ ölçümü ile pozitif korelasyon göstermiştir. Abdominal ultrason ile ölçülen perirenal ve pararenal yağ kalınlığının 0,25 cm'in üzerinde olması subklinik ateroskleroz ile ilişkilidir (5). Bu sonuç, Bassols ve arkadaşlarının çocuk hastalardan oluşan çalışmasındaki bulgularla uyumludur (83). Sağlıklı prepubertal çocukların dahil olduğu başka bir çalışmada, hem zayıf hem de obez çocuklarda perirenal yağ kalınlığı ile karotis IMT arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (84). Aktif

antiretroviral tedavi altındaki insan immün yetmezlik virüsü (HIV) -1 ile enfekte kişilerde, perirenal yağ kalınlığı ölçümünün, subklinik aterosklerozun belirteci olan karotis IMT artışı ve karotid karotis arter hastalığının bir belirteci olan oftalmik arter direnç indeksi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ultrason ile ölçülen perirenal yağ kalınlığının 6,4 mm ve üzeri olması, karotis IMT'nin 0,9 mm ve üzerinde olduğunu öngürür (85,86). Perirenal yağ kalınlığı ile aterosklerotik kalsifikasyon arasındaki ilişkiyi saptamak için 3.919 kişinin dahil edildiği, ektopik yağ ve sistemik ateroskleroz arasındaki karışıklığı en aza indirmek için, DM, KABG, kardiyak ve karotis stent, inme öyküsü olan deneklerin hariç tutulduğu kohort çalışmasında, perirenal yağ kalınlığının renal arter ve abdominal aortadaki vasküler kalsifikasyon ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir**.** Diğer çalışmaların aksine perirenal yağ kalınlığı ile karotid karotis kalsifikasyonu arasında ilişki saptanmamıştır (87). Çalışmamız, diyabet tanı anında ve endotel fonksiyonlarını etkileyecek antihipertansif, antidiyabetik ve lipid düşürücü ajan kullanmayan hastalar dahil edilerek yapılmıştır. Bu özelliği ile çalışmamız literatürdeki mevcut çalışmalardan ayrılmakta olup, diyabet tanı anında bakılan ortalama perirenal ve pararenal yağ kalınlığı ile karotis IMT kalınlığı arasında istatiksel olarak anlamlı, orta düzey pozitif korelasyon saptanmıştır.

Epikardiyal yağ kalınlığı ve aort ön duvar kalınlığı da çalışmamızda tip 2 diyabetli grupta kontrol gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Aort ön duvar kalınlığı rutin olarak ölçülen bir parametre olmayıp lokal bazı çalışmalarda incelenmiştir. Çalışmamızla elde ettiğimiz verilerle, pararenal ve perirenal yağ kalınlığı ile epikardiyal yağ doku kalınlığı arasında istatiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular diyabetik hastalarda tanı anında bakılan ortalama perirenal ve pararenal yağ kalınlıkları epikardiyal yağ kalınlığı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Glukoz metabolizma bozukluğu durumunda meydana gelen RAAS aktivasyonu, ekstrasellüler matrikste artmış anjiotensin II aktivitesi ve hücre proliferasyonunu uyararak kardiyak disfonksiyon gelişimine neden olabilir. Ayrıca insülin direnci ve artmış yağ asitleri intramiyokardiyal lipid birikimi ile sistolik fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Miyokardiyal sistolik ve diyastolik disfonksiyon durumunda izovolumetrik zaman intervallerinde uzama ve ejeksiyon zamanında kısalma meydana gelir. Myokardiyal performans indeksi (MPI), izovolumetrik kontraksiyon ve

relaksasyon zamanının, ejeksiyon fraksiyonu zamanına bölünmesi ile hesaplanır. MPI hem diyastolik hem sistolik ventrikül fonksiyonunu yansıtan, invaziv ölçümlerle iyi korelasyon gösteren, uygulaması kolay bir parametredir (88). EF, sistolik ventrikül fonksiyonunu gösteren bir parametredir. Sistolik ventrikül disfonksiyonunda EF düşükken, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunda EF sıklıkla normal olup bazen hafif düşük saptanabilmektedir. Literatür taramamızda perirenal ve pararenal yağ kalınlıkları ile ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda perirenal ve pararenal yağ kalınlığı ile sol MPI arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup perirenal ve pararenal yağ kalınlığı ile EF arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç, perirenal ve pararenal yağ kalınlığının hastalarda sistolik fonksiyonlar ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Diyabette ileri glikasyon son ürünleri, metabolik sinyal yolunda bozulma, inflamasyon ve ventriküler yeniden şekillenme diyastolik disfonksiyon gelişimine neden olmaktadır. Ventriküler sistolik fonksiyonların normal olduğu ve kalp yetmezliği semptomlarının saptanmadığı preklinik ventriküler diyastolik disfonksiyon diyabetik hastalarda sık olup, semptomatik kalp yetmezliği için risk oluşturmaktadır. Kanıtlar, diyabetik hastalarda gelişen miyokardiyal hasarın önce diyastolik fonksiyonları sonrasında sistolik fonksiyonları etkilediğini göstermektedir (89). Tip 2 diyabetik 140, diyabetik olmayan 88 hasta ile yapılan bir çalışmada diyabetik hastaların %47'sinde diyastolik disfonksiyon saptanmıştır. Diyabetik grupta E/A oranı azalmış, mitral EDZ ve IVRT süreleri uzamış ve E/e' oranı artmış olarak saptanmıştır (90). Zaroufian ve arkadaşları tarafından 37 tip 2 diyabetik hastada yapılan çalışmada, diyabetik hastalarda E/A oranında azalma, IVRT, mitral EDZ ve E/e' oranında artış bildirilmiştir. Normal populasyon ile karşılaştırıldığında, diyabetik grupta artmış grade-1 diyastolik disfonksiyon saptanmıştır (91). Çalışmamızda da hastalar diyastolik disfonksiyon açısından doppler ekokardiyografi ve doku doppler ile değerlendirilmiştir. Diğer çalışmalara benzer şekilde yeni tanı alan tip 2 diyabetik grupta, kontrol grup ile karşılaştırıldığında mitral E azalmış, mitral A artmış, mitral EDZ süresi uzamış, E/A oranı azalmış, septal ve lateral E/e' oranları artmış olarak saptanmıştır. Perirenal ve pararenal yağ kalınlığı ile diyastolik fonksiyonların ilişkisinin incelendiği çalışma literatürde saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda

ortalama perirenal ve pararenal yağ kalınlığında artış ile mitral E ve E/A oranında orta derecede anlamlı azalma, mitral A ve mitral EDZ değerinde orta derecede anlamlı artış, septal ve lateral E/e' oranlarında ise zayıf derecede anlamlı artış saptanmıştır. Bu sonuç diyabetik grupta normal popülasyona göre artmış diyastolik disfonksiyon varlığını dolayısı ile subklinik miyokardiyal tutulumu göstermektedir. Tespit edilen bu subklinik miyokardiyal tutulum perirenal ve pararenal yağ kalınlığı artışı ile ilişkili olabilir. Artmış yağ dokusu kalınlıkları daha bozulmuş diyastolik fonksiyonlar ile ilişkilidir.

Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Çalışmamız öncelikle kesitsel bir çalışma olup belli bir zaman diliminde çalışma kriterlerine uyan bireyler dahil edilmiştir. Bu nedenle çalışma sonuçları toplumun tamamını yansıtmayabilir. Çalışmamızda subklinik aterosklerozun indirekt belirteçleri olan karotis IMT kalınlığı, epikardiyal yağ doku ve aort ön duvar kalınlık ölçümü kullanılmıştır. Bu belirteçler hastalarda aterosklerozu tam olarak yansıtmıyor olabilir. Aort ön duvar kalınlığının literatürde net bir normal sınırları belirlenmemiştir. Çalışmamızda viseral yağ dokunun bir belirteci olan perirenal ve pararenal yağ doku şekilleri bireyler arasında farklılık göstermekte, geometrik bir şekilde bulunmadığı için ultrasonografi ile ölçümü belirgin bir standart içermemektedir. Manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile yağ doku kalınlıkları ölçümü bir alternatif olabilir ancak bu tetkik iyi klinik uygulamaları ile uyumlu görünmemektedir. Yeni tanı alan tip 2 diyabetik ve kontrol hasta gruplarına bilinen antihipertansif ve lipid düşürücü ilaç kullanımı olmayan ve koroner arter hastalığı öyküsü olmayan hastalar dahil edilmesi sebebiyle, diyabetik hasta popülasyonunu tamamıyle temsil etmemektedir. Ancak endotel fonksiyonlarını etkileyecek ilaç kullanımı olmayan hastaların çalışmamıza dahil edilmesi sebebiyle ateroksleroz ve miyokardiyal fonksiyonlar üzerine direkt olarak diyabetin etkisi saptanmıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamıza göre yeni tanı alan tip 2 DM'li bireylerde kontrol grubuna göre perirenal ve pararenal yağ kalınlığı belirgin olarak artmıştır. Yeni tanı alan tip 2 DM'li bireylerde normal popülasyona göre karotis intima media kalınlığında artış ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma saptanmıştır. Bu sonuçlar, literatürdeki önceki birçok çalışmalar ile uyumludur. Tip 2 diyabetik hastalarda tanı anında bakılan perirenal ve pararenal yağ kalınlığı ile subklinik ateroskleroz, sistolik ve diyastolik fonksiyonlardaki bozulma arasında ilişki mevcuttur. Dolayısı ile bu popülasyonda yeni tanı anında bile subklinik miyokardiyal tutulum mevcut olup bu durum perirenal ve pararenal yağdoku kalınlıkları ile ilişkilidir. Perirenal ve pararenal yağ kalınlığında artış subklinik ateroskleroz ve diyastolik disfonksiyon riskinde artışı öngörmede faydalı olabilir. Bu sebeple diyabetik hastalarda tanı anında ölçülen perirenal ve pararenal yağ kalınlığının, hastaların subklinik aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve myokardiyal fonksiyonlardaki bozulma riskini öngörmede kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Prospektif pilot çalışmamız önderliğinde, daha geniş ölçekli ve daha farklı popülasyonlarda yapılacak yeni araştırmalarla, çalışmamızda elde edilen sonuçların daha ileri taşınması ve yeni bilgilerle literatür verilerinin desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care [Internet]. 2013 Jan [cited 2023 Apr 9];36 Suppl 1(Suppl 1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23264425/

2. Magliano DJ, Boyko EJ, committee IDA 10th edition scientific. IDF DIABETES ATLAS. IDF DIABETES ATLAS [Internet] Brussels [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 9]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/

3. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. Lancet [Internet]. 2017 Jun 3 [cited 2023 Apr 9];389(10085):2239–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28190580/

4. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. Cardiovasc Diabetol [Internet]. 2018 Aug 31 [cited 2023 Apr 9];17(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30170601/

5. Okeahialam BN, Sirisena AI, Ike EE, Chagok NM. Ultrasound assessed peri-renal fat: an index of sub-clinical atherosclerosis. Am J Cardiovasc Dis [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2023 Jun 22];10(5):564–8. Available from: https://europepmc.org/articles/PMC7811913

6. De Pergola G, Campobasso N, Nardecchia A, Triggiani V, Caccavo D, Gesualdo L, et al. Para- and perirenal ultrasonographic fat thickness is associated with 24-hours mean diastolic blood pressure levels in overweight and obese subjects. BMC Cardiovasc Disord [Internet]. 2015 Sep 30 [cited 2023 Apr 9];15(1). Available from: /pmc/articles/PMC4588871/

7. Kaveeshwar SA, Cornwall J. The current state of diabetes mellitus in India. Australas Med J [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 10];7(1):45. Available from: /pmc/articles/PMC3920109/

8. Tao Z, Shi A, Zhao J. Epidemiological Perspectives of Diabetes. Cell Biochem Biophys [Internet]. 2015 Sep 17 [cited 2023 Apr 9];73(1):181–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711186/

9. Akın S, Bölük C. Prevalence of comorbidities in patients with type–2 diabetes mellitus. Prim Care Diabetes. 2020 Oct 1;14(5):431–4.

10. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care [Internet]. 2002 Sep [cited 2023 Apr 10];25(9):1551–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12196426/

11. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. Indian J Med Res [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Apr 15];140(5):579. Available from: /pmc/articles/PMC4311308/

12. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 May 10];46(Supplement_1):S19–40. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S19/148056/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes

13. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 15];127(S 01):S1–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860923/

14. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. [cited 2023 May 29]; Available from: www.bayt.com.tr

15. Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 15];122(7):384–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25014088/

16. Diabetes Mellitus | Harrison's Manual of Medicine, 20e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2023 May 31]. Available from: https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2738&sectionid=227559769

17. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Jun 2];21(17):1–34. Available from: /pmc/articles/PMC7503727/

18. Rank F, Nn JOA, Anson EM, Eir M, Tampfer JS, Raham G, et al. Diet, Lifestyle, and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Women. https://doi.org/101056/NEJMoa010492 [Internet]. 2001 Sep 13 [cited 2023 Jun 3];345(11):790–7. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa010492

19. Sumamo Schellenberg E, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2013 Oct 15;159(8):543–51.

20. Harrison's Principles of Internal Medicine, Twenty-First Edition (Vol1 & Vol2).

21. Javeed N, Matveyenko A V. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Physiology [Internet]. 2018 Mar 3 [cited 2023 Jun 3];33(2):138. Available from: /pmc/articles/PMC5899235/

22. Krentz AJ, Clough G, Byrne CD. Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: pathophysiology and therapeutic implications. Diabetes Obes Metab

[Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2023 Jun 7];9(6):781–91. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1463-1326.2007.00670.x

23. Rask-Madsen C, King GL. Cell Metabolism Review Vascular Complications of Diabetes: Mechanisms of Injury and Protective Factors. [cited 2023 Jun 7]; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2012.11.012

24. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Jun 7];4(6):537–47. Available from: http://www.thelancet.com/article/S2213858716300109/fulltext

25. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. Curr Vasc Pharmacol [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Jun 7];18(2):117–24. Available from: https://europepmc.org/article/med/31057114

26. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. Journal of the Formosan Medical Association. 2018 Aug 1;117(8):662–75.

27. Qi C, Mao X, Zhang Z, Wu H. Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy. 2017 [cited 2023 Jun 8]; Available from: https://doi.org/10.1155/2017/8637138

28. Rossing P, Frimodt-Møller M. Clinical features and natural course of diabetic nephropathy. Diabetic Nephropathy: Pathophysiology and Clinical Aspects [Internet]. 2018 Oct 29 [cited 2023 Jun 8];21–32. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-93521-8_2

29. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2015 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes [Internet]. 2015 [cited 2023 Jun 8];33(2):97. Available from: /pmc/articles/PMC4398006/

30. Arry B, Renner MB, Ark M, Ooper EC, Eane IFK, Ans -H Enrik H, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. https://doi.org/101056/NEJMoa011161 [Internet]. 2001 Sep 20 [cited 2023 Jun 9];345(12):861–9. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa011161

31. Shukla U V., Tripathy K. Diabetic Retinopathy. StatPearls [Internet]. 2023 May 16 [cited 2023 Jun 9]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560805/

32. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. Nature Reviews Disease Primers 2019 5:1 [Internet]. 2019 Jun 13 [cited 2023 Jun 9];5(1):1–18. Available from: https://www.nature.com/articles/s41572-019-0092-1

33. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. https://doi.org/101056/NEJMoa032782 [Internet]. 2005 Jan 27 [cited 2023 Jun 12];352(4):341–50. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa032782

34. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Jun 12];40(1):136–54. Available from: https://dx.doi.org/10.2337/dc16-2042

35. Clark N. Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2003 Dec 1 [cited 2023 Jun 12];26(12):3333–41. Available from: https://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.12.3333

36. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes - A review. Diabetic Medicine. 2010 Jan;27(1):4–14.

37. Hatzitolios AI, Didangelos TP, Zantidis AT, Tziomalos K, Giannakoulas GA, Karamitsos DT. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease: which are the actual data? 2009;

38. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. Diabetologia [Internet]. 2001 [cited 2023 Jun 13];44(2):S14–21. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/PL00002934

39. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. Curr Cardiol Rep [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Jun 15];21(4):1–8. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-019-1107-y

40. Type 2 Diabetes: From Pathophysiology to Cyber Systems - Google Kitaplar [Internet]. [cited 2023 Jun 16]. Available from: https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=87dFEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA277&ots=B-PSy7oyjk&sig=m7bIWnqkmGpQHjMJBNVvSGVIJ_k&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

41. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Jun 16];41(2):255–323. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31497854/

42. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease.

Circ Res [Internet]. 2016 Feb 19 [cited 2023 Jun 17];118(4):535–46. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.115.307611

43. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [cited 2023 Jun 17]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)

44. Lee YY, Rhee MH. Atherosclerosis. Recent Advancements in Microbial Diversity: Macrophages and their Role in Inflammation [Internet]. 2022 Aug 8 [cited 2023 Jun 17];265–75. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507799/

45. Douglas G, Channon KM. The pathogenesis of atherosclerosis. Medicine. 2014 Sep 1;42(9):480–4.

46. Haas A V., McDonnell ME. Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018 Mar 1;47(1):51–63.

47. Peterson LR, McKenzie CR, Schaffer JE. DIABETIC CARDIOVASCULAR DISEASE: getting to the heart of the matter. J Cardiovasc Transl Res [Internet]. 2012 Aug [cited 2023 Jun 19];5(4):436. Available from: /pmc/articles/PMC3396765/

48. DURSUNOĞLU D, EVRENGÜL H, KAFTAN A, KILIÇ M, SERMEZ Y. Koroner Ateroskleroz ve Diyabet. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi [Internet]. 2004 [cited 2023 Jun 19];17(1):55–60. Available from: https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-koroner-ateroskleroz-ve-diyabet-32170.html

49. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathophysiology, and management. J Am Med Assoc [Internet]. 2002 May 15 [cited 2023 Jun 19];287(19):2570–81. Available from: https://www.researchgate.net/publication/11352162_Diabetes_and_Atherosclerosis

50. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. J Atheroscler Thromb [Internet]. 2016 Jan 6 [cited 2023 Jun 19];23(1):18–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26460381/

51. P G, JS A, GA B, EJ B, MJ B, ZA F, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2010 Dec 14 [cited 2023 Jun 19];56(25). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21144964/

52. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2010 Apr

13 [cited 2023 Jun 19];55(15):1600–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20378078/

53. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation [Internet]. 2007 Jan [cited 2023 Jun 19];115(4):459–67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17242284/

54. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. Arterioscler Thromb [Internet]. 1991 [cited 2023 Jun 21];11(5):1245–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1911709/

55. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. Circ Res [Internet]. 2018 Feb 2 [cited 2023 Jun 21];122(4):624. Available from: /pmc/articles/PMC5819359/

56. Urlic H, Kumric M, Vrdoljak J, Martinovic D, Dujic G, Vilovic M, et al. Role of Echocardiography in Diabetic Cardiomyopathy: From Mechanisms to Clinical Practice. Journal of Cardiovascular Development and Disease 2023, Vol 10, Page 46 [Internet]. 2023 Jan 26 [cited 2023 Jun 21];10(2):46. Available from: https://www.mdpi.com/2308-3425/10/2/46/htm

57. Silbiger JJ. Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. Journal of the American Society of Echocardiography [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Jun 22];32(2):216-232.e2. Available from: http://www.onlinejase.com/article/S0894731718306527/fulltext

58. Negahban Z, Rezaei M, Daei MM, Mirzadeh M. Evaluation of the Systolic and Diastolic Right Ventricular Function: A Comparison Between Diabetes, Prediabetes and Normal Patients Without Coronary Artery Disease. Curr Probl Cardiol [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Jun 22];46(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33765491/

59. Kosmala W, Colonna P, Przewlocka-Kosmala M, Mazurek W. Right ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients. Diabetes Care [Internet]. 2004 Nov [cited 2023 Jun 22];27(11):2736–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15505015/

60. Parsaee M, Bahmanziari P, Ardeshiri M, Esmaeilzadeh M. Obvious or Subclinical Right Ventricular Dysfunction in Diabetes Mellitus (Type II): An Echocardiographic Tissue Deformation Study. The Journal of Tehran University Heart Center [Internet]. 2012 [cited 2023 Jun 22];7(4):177. Available from: /pmc/articles/PMC3537202/

61. Murtaza G, Virk HUH, Khalid M, Lavie CJ, Ventura H, Mukherjee D, et al. Diabetic cardiomyopathy - A comprehensive updated review. Prog Cardiovasc Dis. 2019 Jul 1;62(4):315–26.

62. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Pérez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. American Journal of Cardiology [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2023 Jul 8];93(7):870–5. Available from: http://www.ajconline.org/article/S0002914903017545/fulltext

63. Demir K, Avci A, Kaya Z, Marakoglu K, Ceylan E, Yilmaz A, et al. Assessment of atrial electromechanical delay and P-wave dispersion in patients with type 2 diabetes mellitus. J Cardiol [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Jul 8];67(4):378–83. Available from: http://www.journal-of-cardiology.com/article/S0914508715001859/fulltext

64. Huang N, Mao EW, Hou NN, Liu YP, Han F, Sun XD. Novel insight into perirenal adipose tissue: A neglected adipose depot linking cardiovascular and chronic kidney disease. World J Diabetes [Internet]. 2020 Apr 4 [cited 2023 Jun 23];11(4):115. Available from: /pmc/articles/PMC7156295/

65. Bazzocchi A, Filonzi G, Ponti F, Albisinni U, Guglielmi G, Battista G. ARTICLE IN PRESS G Model Ultrasound: Which role in body composition? Eur J Radiol [Internet]. 2016 [cited 2023 Jun 23]; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.04.005

66. Hammoud SH, AlZaim I, Al-Dhaheri Y, Eid AH, El-Yazbi AF. Perirenal Adipose Tissue Inflammation: Novel Insights Linking Metabolic Dysfunction to Renal Diseases. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2021 Aug 2 [cited 2023 Jun 23];12:1. Available from: /pmc/articles/PMC8366229/

67. Kawasaki S, Aoki K, Hasegawa O, Numata K, Tanaka K, Shibata N, et al. Sonographic evaluation of visceral fat by measuring para- and perirenal fat. J Clin Ultrasound [Internet]. 2008 Mar [cited 2023 Jun 23];36(3):129–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18027837/

68. Manno C, Campobasso N, Nardecchia A, Triggiani V, Zupo R, Gesualdo L, et al. Relationship of para- and perirenal fat and epicardial fat with metabolic parameters in overweight and obese subjects. Eat Weight Disord [Internet]. 2019 Feb 13 [cited 2023 Jun 23];24(1):67–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29956099

69. Lamacchia O, Nicastro V, Camarchio D, Valente U, Grisorio R, Gesualdo L, et al. Para- and perirenal fat thickness is an independent predictor of chronic kidney disease, increased renal resistance index and hyperuricaemia in type-2 diabetic patients. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Apr 9];26(3):892–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20798120/

70. Sun X, Han F, Miao W, Hou N, Cao Z, Zhang G. Sonographic evaluation of para- and perirenal fat thickness is an independent predictor of early kidney damage in obese patients. Int Urol

Nephrol [Internet]. 2013 Dec 6 [cited 2023 Jun 23];45(6):1589–95. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-013-0404-4

71. Kortelainen ML, Särkioja T. Extent and composition of coronary lesions and degree of cardiac hypertrophy in relation to abdominal fatness in men under 40 years of age. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 1997 [cited 2023 Jun 23];17(3):574–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9102179/

72. Işık S, Delibaşı T, Berker D, Aydın Y, Güler S, Numune A, et al. Kalp hastalıklarında diyabet yönetimi Management of diabetes in cardiac diseases. 2009 [cited 2023 Jun 30]; Available from: www.anakarder.com

73. Cleeman JI. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA [Internet]. 2001 May 16 [cited 2023 Jun 30];285(19):2486–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11368702/

74. Gastaldelli A, Miyazaki Y, Pettiti M, Matsuda M, Mahankali S, Santini E, et al. Metabolic Effects of Visceral Fat Accumulation in Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2023 Jul 3];87(11):5098–103. Available from: https://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-020696

75. Manno C, Campobasso N, Nardecchia A, Triggiani V, Zupo R, Gesualdo L, et al. Relationship of para- and perirenal fat and epicardial fat with metabolic parameters in overweight and obese subjects. Eating and Weight Disorders [Internet]. 2019 Feb 13 [cited 2023 Jul 2];24(1):67–72. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s40519-018-0532-z

76. Guo XL, Tu M, Chen Y, Wang W. Perirenal Fat Thickness: A Surrogate Marker for Metabolic Syndrome in Chinese Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2022 Mar 16 [cited 2023 Jul 2];13:1. Available from: /pmc/articles/PMC8965868/

77. Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson H, Wiklund O, De Feyter PJ, Wendelhag I. Atherosclerotic Changes in the Carotid Artery Bulb as Measured by B-Mode Ultrasound Are Associated With the Extent of Coronary Atherosclerosis. Stroke [Internet]. 1997 [cited 2023 Jul 4];28(6):1189–94. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.STR.28.6.1189

78. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. Heart [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2023 Jul 4];90(11):1286–90. Available from: https://heart.bmj.com/content/90/11/1286

79. Wang M, Sui J, Wang S, Wang X. Correlations of carotid intima-media thickness with endothelial function and atherosclerosis degree in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Hemorheol Microcirc. 2019 Jan 1;72(4):431–9.

80. Irie Y, Katakami N, Kaneto H, Kasami R, Sumitsuji S, Yamasaki K, et al. Maximum carotid intima-media thickness improves the prediction ability of coronary artery stenosis in type 2 diabetic patients without history of coronary artery disease. Atherosclerosis [Internet]. 2012 Apr [cited 2023 Jul 5];221(2):438–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22321873/

81. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. Journal of the American Society of Echocardiography. 2009;22:1311–9.

82. Jeltsch M, Klass O, Klein S, Feuerlein S, Aschoff AJ, Brambs HJ, et al. Aortic wall thickness assessed by multidetector computed tomography as a predictor of coronary atherosclerosis. International Journal of Cardiovascular Imaging [Internet]. 2009 Dec 3 [cited 2023 Jul 5];25(2):209–17. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10554-008-9373-6

83. Bassols J, Martínez-Calcerrada JM, Prats-Puig A, Carreras-Badosa G, Xargay-Torrent S, Lizarraga-Mollinedo E, et al. Perirenal fat is related to carotid intima-media thickness in children. International Journal of Obesity 2018 42:4 [Internet]. 2017 Sep 25 [cited 2023 Jul 7];42(4):641–7. Available from: https://www.nature.com/articles/ijo2017236

84. López-Bermejo A, Prats-Puig A, Osiniri I, Martínez-Calcerrada JM, Bassols J. Perirenal and epicardial fat and their association with carotid intima-media thickness in children. Ann Pediatr Endocrinol Metab [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Jul 6];24(4):220. Available from: /pmc/articles/PMC6944860/

85. Grima P, Guido M, Chiavaroli R, Zizza A. Ultrasound-assessed perirenal fat is related to increased ophthalmic artery resistance index in HIV-1 patients. Cardiovasc Ultrasound [Internet]. 2010 Jun 30 [cited 2023 Jul 6];8(1):1–9. Available from: https://cardiovascularultrasound.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-7120-8-24

86. Grima P, Guido M, Zizza A, Chiavaroli R. Sonographically measured perirenal fat thickness: An early predictor of atherosclerosis in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy? Journal of Clinical Ultrasound [Internet]. 2010 May 1 [cited 2023 Jul 7];38(4):190–5. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcu.20664

87. Koo BK, Denenberg JO, Wright CM, Criqui MH, Allison MA. Associations of Perirenal Fat Thickness with Renal and Systemic Calcified Atherosclerosis. Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Jul 6];35(1):122. Available from: /pmc/articles/PMC7090296/

88. Dagdelen S, Eren N, Karabulut H, Akdemir İ, Ergelen M, Akça M, et al. Türk Kareliyol Dem A Koroner Art~r Hastalarında Miyokard Performans Indeksinin Sol V entrikül Fonksiyonlarını Değerlendirmede Onemi. rş. 2000;28:555–9.

89. Wan SH, Pumerantz AS, Dong F, Ochoa C, Chen HH. Comparing the Influence of 2009 versus 2016 ASE/EACVI Diastolic Function Guidelines on the Prevalence and Echocardiographic Characteristics of Preclinical Diastolic Dysfunction (Stage B Heart Failure) in a Hispanic Population with Type 2 Diabetes Mellitus. J Diabetes Complications [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Jul 8];33(8):579. Available from: /pmc/articles/PMC6830437/

90. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Thibault H, Pignonblanc PG, et al. Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Is It Really the First Marker of Diabetic Cardiomyopathy? Journal of the American Society of Echocardiography. 2011 Nov 1;24(11):1268-1275.e1.

91. Zoroufian A, Razmi T, Taghavi-Shavazi M, Lotfi-Tokaldany M, Jalali A. Evaluation of Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Diabetic Patients: Longitudinal Strain Velocities and Left Ventricular Dyssynchrony by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Study. Echocardiography [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2023 Jul 8];31(4):456–63. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/echo.12389